

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C211/08



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01137272.9

C07C211/17 C07C211/27

C07C237/04 C07C237/20

C07C237/16 C07C237/14

C07D209/14 A61K 31/13

A61K 31/16 A61K 31/405

A61P 9/12 A61P 11/00

[43] 公开日 2003 年 5 月 7 日

[11] 公开号 CN 1415596A

[22] 申请日 2001.11.2 [21] 申请号 01137272.9

[71] 申请人 中国人民解放军军事医学科学院毒物
药物研究所

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号

[72] 发明人 汪海 杨日芳 胡刚 恽榴红
王虹 王林 解卫平 高企秀
龙超良 李福林 崔文玉 何华美
刘立军 张雁芳 阎远

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

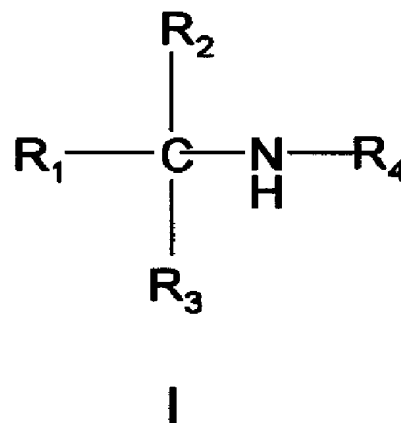
代理人 唐伟杰

权利要求书 8 页 说明书 34 页 附图 1 页

[54] 发明名称 具有抗肺动脉高压作用的胺衍生物
及其在医药学中的应用

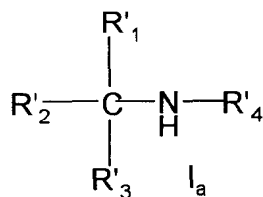
[57] 摘要

本发明提供了通式 I 所表示的具有抗肺动脉高压作用的胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、药用盐，其酰胺或其酯，含它们的药物组合物、其制备方法，以及所述的化合物在制备用于预防或治疗由缺氧、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿、支气管扩张、支气管哮喘、肺结核、尘肺、肺纤维化、多发性肺小动脉栓塞及肺小动脉炎所致的肺动脉高压或原因不明的原发性肺动脉高压。



ISSN 1008-4274

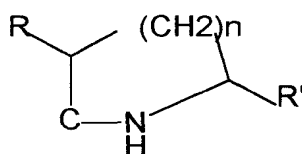
1、预防或治疗由缺氧、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿、支气管扩张、支气管哮喘、肺结核、尘肺、肺纤维化、多发性肺小动脉栓塞及肺小动脉炎所致的肺动脉高压或原因不明的原发性肺动脉高压的通式 I_a 所示的胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、药用酸加成盐、其酰胺或其酯，



其中：

(1). 当 R'₁ 为异丙基，R'₂、R'₃ 为甲基时，R'₄ 可为异丙基、正丁基、异丁基、特丁基、环丙甲基、二甲胺基乙基、烯丙基、二异丙胺基乙基；或

(2). 当 R'₁、R'₂ 为甲基，R'₃-C-NH-R'₄ 可为下式所示的胺衍生物、其




异构体、消旋体或光学异构体，

其中 R 与 R' 为 C₁₋₅ 烷基，n 为 1-8 的整数；或


(3). 当 R'₁ 为苯基、R'₂ 为甲基时，R'₃ 可为甲基、乙基、异丙基、R'₄ 可为丙基、甲氧羰甲基；或

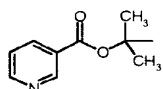
(4). 当 R'₁ 为 (CH₃)₂C(NH₂)-，R'₂、R'₃ 均为 CH₃- 时，R'₄ 为 (CH₃)₂CH-；或当 R'₁ 为 (CH₃)₂C(OH)-，R'₂、R'₃ 均为 CH₃- 时，R'₄ 为 (CH₃)₂CH- 或者 (CH₃)₂CH(CH₃)-；或

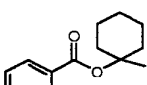
当 R'₁ 为 ，R'₂、R'₃ 均为 CH₃- 或者 R'₂ 与 R'₃ 一起为 -(CH₂)₄- 或

—(CH₂)₅—时, R'₄ 为 (CH₃)₂CH—; 或

当 R'₁ 为 (CH₃)₂C(ONO₂)—, R'₂、R'₃ 均为 CH₃—时, R'₄ 为 (CH₃)₂CH—; 或




当 R'₁ 为 , R'₂、R'₃ 均为 CH₃—或者 R'₂ 与 R'₃ 一起为 —(CH₂)₄—或 —(CH₂)₅—时, R'₄ 为 (CH₃)₂CH—; 或

当 R'₁ 为 , R'₂、R'₃ 均为 CH₃—时, R'₄ 为 (CH₃)₂CH—或者 (CH₃)₂CH(CH₃)—; 或

当 R'₁ 为 , R'₂、R'₃ 为 —(CH₂)₅—时, R'₄ 为 (CH₃)₂CCH(CH₃)—; 或







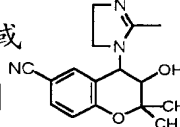
(5). 当 R'₁ 为环己基, R'₂、R'₃ 均为 CH₃—时, R'₄ 为 ,  或  ;

或

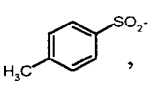
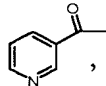
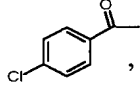
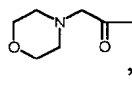
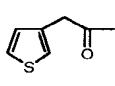
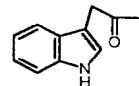
当 R'₁ 为环戊基, R'₂ 和 R'₃ 为 —CH₂—CH₂—时, R'₄ 为 ,  或  ;

或

当 R'₁ 为 (CH₃)₂CH—, R'₂、R'₃ 均为 CH₃—时, R'₄ 为

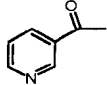
, , , , ,  或  ; 或

(6). 当 R'₁ 为 (CH₃)₂CH—, R'₂、R'₃ 均为 CH₃—时, R'₄ 为 Val—, Trp—, Ile—, Leu—, Phe—, O₂N—Arg—, Pro—, Leu—Val—, Trp—Trp—Trp—, (CH₃)₂CH—SO₂—, 或者 R'₄ 为如下基团之一:

, , , ,  或  ; 或

当 R'₁ 为环丙基, R'₂ 和 R'₃ 为 —CH₂—CH₂—时, R'₄ 为 Val—; 或

当 R'₁ 为环己基, R'₂ 和 R'₃ 为 CH₃—时, R'₄ 为 Pro—; 或

当 R'₁ 为环己基, R'₂ 和 R'₃ 为 —CH₂—CH₂—时, R'₄ 为 Pro—或者  .

2、权利要求 1 的胺衍生物, 其中, 所述化合物选自如下化合物组成

的组中的一种:

N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-丙基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-(2-甲基丙基)-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-环丙甲基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-丙烯基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-(2-(2-(1-甲基乙基)胺基)乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-丁基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-丙基- α -甲基苯丙胺;
N-丙基- α, β -二甲基苯丙胺;
N-(3-吡啶基)甲酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-缬氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-色氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-(N-硝基)精氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-苯丙氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-亮氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-异亮氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-对甲苯磺酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-3-羟基-2-丁胺;
N-肉桂酰基-N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺;
N-(1-甲基乙基)-N-(2,4,5-三氯苯氧乙酰基)-2,3-二甲基-2-丁胺。

3、权利要求1的胺衍生物,其中,所述的药用酸加成的盐选自盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐;或者是乙酸盐、草酸盐、柠檬盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐或马来酸盐。

4、权利要求1的胺衍生物,其中,所述的化合物是N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺·对甲苯磺酸盐。

5、一种制备如权利要求1所定义的式I_a胺类化合物的方法,其包括

将伯胺 $R_1'R_2'R_3'CNH_2$ 与 $R_4'X$ 于有机溶剂中, 经加热到 $50 - 300^\circ\text{C}$ 和/或加压到 $0.1 - 20\text{MPa}$ 进行反应, 其中 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 和 R_4' 如权利要求 1 所述, X 为易离去基团; 其特征在于, 所述的伯胺 $R_1'R_2'R_3'CNH_2$ 是通过如下方法制备的:

首先, 将尿素同 $R_1'R_2'R_3'C$ 相应的烯或醇或二者的混合物在浓硫酸作用下在有机酸中加热到 $20 - 200^\circ\text{C}$ 反应制备式 $R_1'R_2'R_3'CNHCONH_2$ 烃基脲; 然后, 水解该烃基脲制备相应的伯胺。其中, 所述的有机酸选自乙酸、三氟乙酸或者甲磺酸。

6、权利要求 5 所述的方法, 其中, 所述的伯胺与 $R_4'X$ 反应在有催化剂作用下进行, 所述的催化剂是去酸剂和/或相转移催化剂。

7、权利要求 6 所述的方法, 其中, 所述的去酸剂为路易斯碱, 相转移催化剂为乙二醇或聚乙二醇。

8、权利要求 5 所述的方法, 其中, 所述的有机溶剂是甲苯、二甲苯、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、 N,N -二甲基甲酰胺、 N,N -二甲基乙酰胺、 N -甲基吡咯烷酮、 N,N -二甲基苯胺或 N,N -二乙基苯胺。

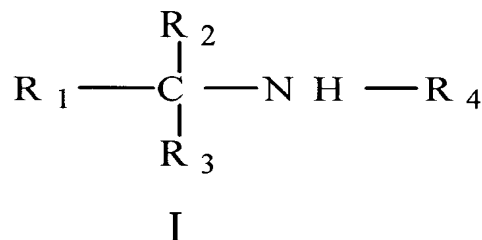
9、一种制备如权利要求 1 所述的 I_a 胺类化合物的方法, 其包括将伯胺 $R_1'R_2'R_3'CNH_2$ 与 R_4' 相应的醛或酮在催化剂及有/无有机溶剂存在下, 经加热到 $30 - 300^\circ\text{C}$ 和/或加压到 $0.1 - 20\text{MPa}$ 进行氢化反应, 其中 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 和 R_4' 如权利要求 1 所述; 其特征在于, 所述的伯胺 $R_1'R_2'R_3'CNH_2$ 的制备方法如权利要求 2 所述。

10、权利要求 9 所述的方法, 其中, 所述的催化剂为钨-碳、雷尼镍、氧化铂或镍-铜等。

11、权利要求 9 所述的方法, 其中, 所述的有机溶剂为相应的过量的醛或酮、甲苯、二甲苯、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、甲醇或乙醇。

12、通式 I 所示的胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、其药用酸加成盐、其酰胺或其酯在制备可用于预防或治疗由缺氧、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿、支气管扩张、支气管哮喘、肺结核、尘肺、肺纤维化、多发性肺小动脉栓塞及肺小动脉炎所致的肺动脉高压或原因不

明的原发性肺动脉高压的药物中的应用,



其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 分别代表氢原子、 C_{1-20} 的饱和或不饱和的直链或支链脂肪烃、 C_{3-20} 的环烷烃基、取代 C_{3-20} 环烷烃基、 C_{5-20} 的芳香烃基、取代 C_{5-20} 芳香烃基、 C_{5-20} 杂环烃基、取代 C_{5-20} 杂环烃基、 α -羟基 C_{2-20} 烷基、 α - C_{1-10} 烷羧基 C_{1-10} 烷基、 C_{6-14} α -芳羧基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{6-14} 芳羧基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{1-10} 烷氧基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{5-10} 芳氧基 C_{1-10} 烷基、 α -氨基 C_{1-20} 烷基、 α - C_{1-10} 烷胺基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{5-14} 芳胺基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{5-14} 芳胺基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{6-14} 芳酰胺基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{6-14} 芳酰胺基 C_{1-10} 烷基;

R_4 代表氢原子、 C_{1-20} 的饱和脂肪烷基、 C_{5-20} 芳香烃基、取代 C_{5-20} 芳香烃基、 C_{3-20} 杂环烃基、取代 C_{3-20} 杂环烃基、 C_{3-20} 杂环基、取代 C_{3-20} 杂环基、 C_{1-20} 直链脂肪酰基、 C_{4-20} 支链脂肪酰基、或与 R_1 、 R_2 、 R_3 形成的 C_{3-20} 环烃基、 C_{3-20} 杂环基, 其中所述杂环指含 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的单或稠合杂环, 每个带有取代基的基团的取代基选自: 卤素, 羟基, 氰基, 硝基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷硫基, 一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基, 氨基, C_{1-10} 烃胺基, C_{1-10} 烃酰氧基, C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 酰胺基。

13、如权利要求 12 的应用, 其中:

所述的 R_1 为叔丁基, 环己基, 环戊基, 环丁基, 环丙基, 异戊基, 环丁基; 或者, R_1 为 α -取代的环己基、环戊基、环丁基、环丙基、异己基、异戊基、异丁基、异丙基, 其中所述的取代基为氨基、羟基、 C_{1-10} 烃胺基、 C_{1-6} 烃氧基、 C_{1-10} 烃酰氧基、 C_{6-10} 芳酰氧基、 C_{1-10} 酰胺基;

所述的 R_2 或 R_3 分别为氢原子、 C_{1-12} 的链烃基或 C_{3-20} 环烃基;

R_4 为氢原子、 C_{1-20} 的饱和脂肪烷基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{1-20} 酰基、 C_{1-10} 烃

胺基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-20} 亚砷基、氨基酸残基及其组合而成的小分子多肽片段、 β -硝基乙烯基、 β -氰基乙烯基、取代羰亚胺基、 C_{3-20} 杂环基，以及 C_{4-20} 杂环酰基取代基。

14、权利要求 12 的应用，其中，所述的 R_2 、 R_3 分别为甲基、乙基、丙基，或者， R_2 和 R_3 为亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基。

15、权利要求 12 或 13 的应用，其中，所述的 R_1 为异丙基， R_2 为甲基， R_3 为甲基。

16、如权利要求 12 的应用，其中，所述的的化合物选自如下化合物组成的组中的一种：

N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-丙基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-(2-甲基丙基)-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-环丙甲基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-丙烯基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-(2-(二-(1-甲基乙基)胺基)乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-丁基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-丙基- α -甲基苯丙胺；

N-丙基- α , β -二甲基苯丙胺；

N-(3-吡啶基)甲酰基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-缬氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-色氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-(N-硝基)精氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-苯丙氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-亮氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-异亮氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-对甲苯磺酰基-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-3-羟基-2-丁胺；

N-肉桂酰基-N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺；

N-(1-甲基乙基)-N-(2,4,5-三氯苯氧乙酰基)-2,3-二甲基-2-丁

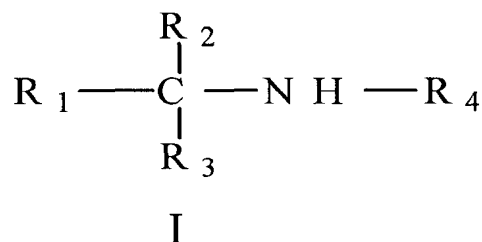
胺。

17、如权利要求 12 的应用，其中，所述的药用酸加成的盐选自盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐；或者是乙酸盐、草酸盐、柠檬盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐或马来酸盐。

18、如权利要求 16 的应用，其中，所述的化合物是 N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺·对甲苯磺酸盐。

19、如权利要求 12 的应用，其中，所述的应用是指在制备预防或治疗肺动脉高压的药物，尤其是预防或治疗由缺氧、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿、支气管扩张、支气管哮喘、肺结核、尘肺、肺纤维化、多发性肺小动脉栓塞及肺小动脉炎所致的肺动脉高压或原因不明的原发性肺动脉高压的药物中的应用。

20、用于预防或治疗肺动脉高压的药物，尤其是预防或治疗由缺氧、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿、支气管扩张、支气管哮喘、肺结核、尘肺、肺纤维化、多发性肺小动脉栓塞及肺小动脉炎所致的肺动脉高压或原因不明的原发性肺动脉高压的通式 I 所示的胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、其药用酸加成盐、其酰胺或其酯，



其中：

R₁、R₂、R₃ 分别代表氢原子、C₁₋₂₀ 的饱和或不饱和的直链或支链脂肪烃、C₃₋₂₀ 的环烷烃基、取代 C₃₋₂₀ 环烷烃基、C₅₋₂₀ 的芳香烃基、取代 C₅₋₂₀ 芳香烃基、C₅₋₂₀ 杂环烃基、取代 C₅₋₂₀ 杂环烃基、α-羟基 C₂₋₂₀ 烷基、α-C₁₋₁₀ 烷氧基 C₁₋₁₀ 烷基、C₆₋₁₄ α-芳氧基 C₁₋₁₀ 烷基、α-取代 C₆₋₁₄ 芳氧基 C₁₋₁₀ 烷基、α-C₁₋₁₀ 烷氧基 C₁₋₁₀ 烷基、α-取代 C₅₋₁₀ 芳氧基 C₁₋₁₀ 烷基、α-氨基 C₁₋₂₀ 烷基、α-C₁₋₁₀ 烷胺基 C₁₋₁₀ 烷基、α-C₅₋₁₄ 芳胺基 C₁₋₁₀ 烷基、α-

取代 C_{5-14} 芳胺基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{6-14} 芳酰胺基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{6-14} 芳酰胺基 C_{1-10} 烷基；

R_4 代表氢原子、 C_{1-20} 的饱和脂肪烷基、 C_{5-20} 芳香烃基、取代 C_{5-20} 芳香烃基、 C_{3-20} 杂环烃基、取代 C_{3-20} 杂环烃基、 C_{3-20} 杂环基、取代 C_{3-20} 杂环基、 C_{1-20} 直链脂肪酰基、 C_{4-20} 支链脂肪酰基、或与 R_1 、 R_2 、 R_3 形成的 C_{3-20} 环烃基、 C_{3-20} 杂环基，其中所述杂环指含 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的单或稠合杂环，每个带有取代基的基团的取代基选自：卤素，羟基，氰基，硝基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷硫基，一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基，氨基， C_{1-10} 烃胺基， C_{1-10} 烃酰氧基， C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 酰胺基。

21、药物组合物，其含有至少一种权利要求 1-4 任一要求的或权利要求 20 要求的式 I_a 或式 I 胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、其药用酸加成盐，酰胺或其酯及药用载体或赋形剂。

具有抗肺动脉高压作用的胺衍生物及其在医药学中的应用

本发明涉及具有预防或治疗肺动脉高压的胺衍生物、其立体异构体、其药用盐，其制备方法及其在预防或治疗由缺氧、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿、支气管扩张、支气管哮喘、肺结核、尘肺、肺纤维化、多发性肺小动脉栓塞及肺小动脉炎所致的肺动脉高压或原因不明的原发性肺动脉高压中的应用。

肺动脉高压是严重危害人类健康的重大疾病，随着病情的不断进展，肺动脉高压可导致肺、心功能不全以及其它器官损害，最终出现呼吸和右心衰竭。肺动脉高压可显著降低病人的劳动能力，其致残率很高，给家庭和社会带来沉重的经济负担。

在现代医学领域里，肺动脉高压还是一个未能完全解决的问题。肺动脉高压对患者的影响以及肺动脉高压所表现出的临床症状，多为非特异性的，因而不能引起足够的重视。人们对于肺动脉高压的发生发展过程及其基本机制，缺乏完善的理解。肺动脉高压的发病机理复杂，目前尚未完全阐明，已有的病理机制包括：（1）左心房血液引流不畅，使静脉压升高而导致肺动脉压被动性升高；（2）伴有或不伴有酸中毒的肺泡性缺氧可引起肺血管收缩，导致肺动脉压升高。持久的肺泡性缺氧，可致肺动脉压力长期维持于高水平，成为肺动脉高压。（3）肺血管床的横断面积缩小，肺血管阻力增大，导致肺动脉高压。临床上治疗肺动脉高压的药物包括：强心药如地高辛、利尿剂如双氢克尿塞、 α 受体阻断剂酚妥拉明、钙拮抗剂、前列环素、NO 供体硝普钠、腺苷以及抗凝剂华法林等。这些治疗药物均存在不同程度的缺陷，如：有的毒性大；有的全身性不良反应多；有的无确切的临床疗效等。总之，尚未有理想的具有确切疗效的公认治疗肺动脉高压的药物。因此，研究和开发抗肺动脉高压的新型药物具有十分重要的意义。

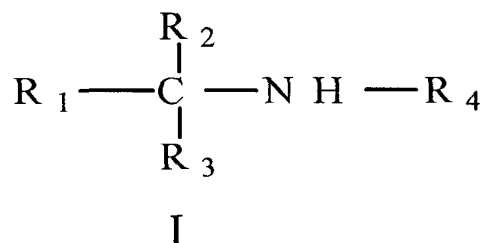
本申请的通式 I_a 胺衍生物及通式 I 胺衍生物在预防或治疗肺动脉高

压方面的用途尚未见报道。

本发明的目的在于寻找并开发新的预防或治疗肺动脉高压的药物，尤其是预防或治疗由缺氧、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿、支气管扩张、支气管哮喘、肺结核、尘肺、肺纤维化、多发性肺小动脉栓塞及肺小动脉炎所致的肺动脉高压或原因不明的原发性肺动脉高压。

本发明人经广泛深入研究，现已发现具有优良钾道调节作用的式 I_a 或式 I 所示的胺衍生物，该类化合物可用于预防或治疗肺动脉高压。研究表明，式 I_a 或式 I 所示的氮衍生物具有抗肺动脉高压的作用。进一步的合成与研究表明，本发明所包括的衍生物与适当的无机酸或有机酸形成的药用盐同样具有抗肺动脉高压的作用。本发明基于上述发现得以完成。

本发明第一方面涉及通式 I 所示的胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、其药用酸加成盐、其酰胺或其酯在制备可用于预防或治疗肺动脉高压的药物中用途，



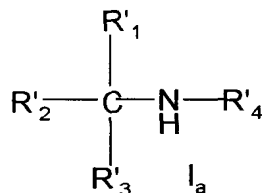
其中：

R₁、R₂、R₃ 分别代表氢原子、C₁₋₂₀ 的饱和或不饱和的直链或支链脂肪烃、C₃₋₂₀ 的环烷烃基、取代 C₃₋₂₀ 环烷烃基、C₅₋₂₀ 的芳香烃基、取代 C₅₋₂₀ 芳香烃基、C₅₋₂₀ 杂环烃基、取代 C₅₋₂₀ 杂环烃基、α-羟基 C₂₋₂₀ 烷基、α-C₁₋₁₀ 烷羧基 C₁₋₁₀ 烷基、C₆₋₁₄ α-芳羧基 C₁₋₁₀ 烷基、α-取代 C₆₋₁₄ 芳羧基 C₁₋₁₀ 烷基、α-C₁₋₁₀ 烷氧基 C₁₋₁₀ 烷基、α-取代 C₅₋₁₀ 芳氧基 C₁₋₁₀ 烷基、α-氨基 C₁₋₂₀ 烷基、α-C₁₋₁₀ 烷胺基 C₁₋₁₀ 烷基、α-C₅₋₁₄ 芳胺基 C₁₋₁₀ 烷基、α-取代 C₅₋₁₄ 芳胺基 C₁₋₁₀ 烷基、α-C₁₋₁₀ 烷酰胺基 C₁₋₁₀ 烷基、α-C₆₋₁₄ 芳酰胺基 C₁₋₁₀ 烷基、α-取代 C₆₋₁₄ 芳酰胺基 C₁₋₁₀ 烷基；

R₄ 代表氢原子、C₁₋₂₀ 的饱和脂肪烷基、C₅₋₂₀ 芳香烃基、取代 C₅₋₂₀ 芳香

烃基、 C_{3-20} 杂环烃基、取代 C_{3-20} 杂环烃基、 C_{3-20} 杂环基、取代 C_{3-20} 杂环基、 C_{1-20} 直链脂肪酰基、 C_{4-20} 支链脂肪酰基、或与 R_1 、 R_2 、 R_3 形成的 C_{3-20} 环烃基、 C_{3-20} 杂环基，其中所述杂环指含 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的单或稠合杂环，每个带有取代基的基团的取代基选自：卤素，羟基，氰基，硝基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷硫基，一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基，氨基， C_{1-10} 烃胺基， C_{1-10} 烃酰氧基， C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 酰胺基。

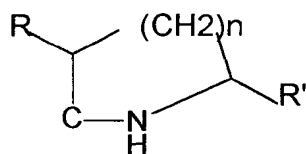
本发明第二方面涉及用于预防或治疗肺动脉高压的通式 I_a 所示的胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、药用酸加成盐，其酰胺或其酯，



其中：

(1). 当 R'_1 为异丙基， R'_2 、 R'_3 为甲基时， R'_4 可为异丙基、正丁基、异丁基、特丁基、环丙甲基、二甲胺基乙基、烯丙基、二异丙胺基乙基；或

(2). 当 R'_1 、 R'_2 为甲基， $R'_3-C-NH-R'_4$ 可为下式所示的胺衍生物、其




异构体、消旋体或光学异构体，

其中 R 与 R' 为 C_{1-5} 烃基，n 为 1-8 的整数；或


(3). 当 R'_1 为苯基、 R'_2 为甲基时， R'_3 可为甲基、乙基、异丙基、 R'_4 可为丙基、甲氧羰甲基；或

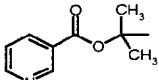
(4). 当 R'_1 为 $(CH_3)_2C(NH_2)-$ ， R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 时， R'_4 为 $(CH_3)_2CH-$ ；或当 R'_1 为 $(CH_3)_2C(OH)-$ ， R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 时， R'_4 为 $(CH_3)_2CH-$ 或者 $(CH_3)_2CH(CH_3)-$ ；或

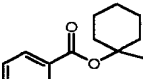
当 R'_1 为 ， R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 或者 R'_2 与 R'_3 一起为 $-(CH_2)_4-$ 或




—(CH₂)₅—时, R'₄ 为 (CH₃)₂CH—; 或




当 R'₁ 为 (CH₃)₂C(ONO₂)—, R'₂、R'₃ 均为 CH₃—时, R'₄ 为 (CH₃)₂CH—; 或

当 R'₁ 为 , R'₂、R'₃ 均为 CH₃—或者 R'₂ 与 R'₃ 一起为 —(CH₂)₄—或 —(CH₂)₅—时, R'₄ 为 (CH₃)₂CH—; 或









当 R'₁ 为 , R'₂、R'₃ 均为 CH₃—时, R'₄ 为 (CH₃)₂CH—或者 (CH₃)₂CH(CH₃)—; 或

当 R'₁ 为 , R'₂、R'₃ 为 —(CH₂)₅—时, R'₄ 为 (CH₃)₂CCH(CH₃)—; 或

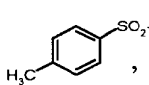
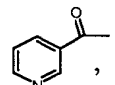
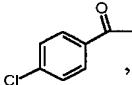
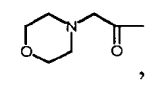
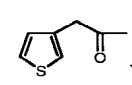
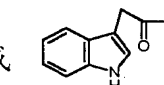
(5). 当 R'₁ 为环己基, R'₂、R'₃ 均为 CH₃—时, R'₄ 为 ,  或  ;
或

当 R'₁ 为环戊基, R'₂ 和 R'₃ 为 —CH₂—CH₂—时, R'₄ 为 ,  或  ;
或

当 R'₁ 为 (CH₃)₂CH—, R'₂、R'₃ 均为 CH₃—时, R'₄ 为

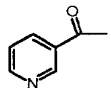
, , , , , ,  或  ; 或

(6). 当 R'₁ 为 (CH₃)₂CH—, R'₂、R'₃ 均为 CH₃—时, R'₄ 为 Val—, Trp—, Ile—, Leu—, Phe—, O₂N—Arg—, Pro—, Leu—Val—, Trp—Trp—Trp—, (CH₃)₂CH—SO₂—, 或者 R'₄ 为如下基团之一:

, , , ,  或  ; 或

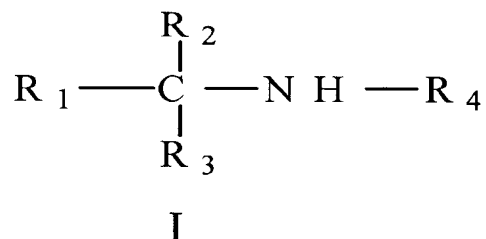
当 R'₁ 为环丙基, R'₂ 和 R'₃ 为 —CH₂—CH₂—时, R'₄ 为 Val—; 或

当 R'₁ 为环己基, R'₂ 和 R'₃ 为 CH₃—时, R'₄ 为 Pro—; 或

当 R'₁ 为环己基, R'₂ 和 R'₃ 为 —CH₂—CH₂—时, R'₄ 为 Pro—或者  。

本发明再一方面涉及用于预防或治疗肺动脉高压的通式 I 所示的胺

生物、其异构体、消旋体或光学异构体、其药用酸加成盐，其酰胺或其酯



其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 分别代表氢原子、 C_{1-20} 的饱和或不饱和的直链或支链脂肪烃、 C_{3-20} 的环烷烃基、取代 C_{3-20} 环烷烃基、 C_{5-20} 的芳香烃基、取代 C_{5-20} 芳香烃基、 C_{5-20} 杂环烃基、取代 C_{5-20} 杂环烃基、 α -羟基 C_{2-20} 烷基、 α - C_{1-10} 烷羰氧 C_{1-10} 烷基、 C_{6-14} α -芳羰氧基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{6-14} 芳羰氧基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{1-10} 烷氧基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{5-10} 芳氧基 C_{1-10} 烷基、 α -氨基 C_{1-20} 烷基、 α - C_{1-10} 烷胺基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{5-14} 芳胺基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{5-14} 芳胺基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{6-14} 芳酰胺基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{6-14} 芳酰胺基 C_{1-10} 烷基；

R_4 代表氢原子、 C_{1-20} 的饱和脂肪烷基、 C_{5-20} 芳香烃基、取代 C_{5-20} 芳香烃基、 C_{3-20} 杂环烃基、取代 C_{3-20} 杂环烃基、 C_{3-20} 杂环基、取代 C_{3-20} 杂环基、 C_{1-20} 直链脂肪酰基、 C_{4-20} 支链脂肪酰基、或与 R_1 、 R_2 、 R_3 形成的 C_{3-20} 环烃基、 C_{3-20} 杂环基，其中所述杂环指含 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的单或稠合杂环，每个带有取代基的基团的取代基选自：卤素，羟基，氰基，硝基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷硫基，一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基，氨基， C_{1-10} 烃胺基， C_{1-10} 烃酰氧基， C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 酰胺基。

本发明再一方面涉及药物组合物，其含有至少一种式 I_a 或式 I 胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、其药用酸加成盐，及药用载体或赋形剂。

本发明还涉及预防或治疗肺动脉高压的方法，其包括对患有肺动脉高压的患者给予治疗有效量的式 I 或式 I_a 胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、其药用酸加成盐。

本发明还涉及制备上述式 I_a 化合物的方法, 系将伯胺 $R_1'R_2'R_3'CNH_2$ 与 $R_4'X$ 于有机溶剂中, 经加热到 $50 - 300^\circ\text{C}$ 和/或加压到 $0.1 - 20\text{MPa}$ 进行反应, 其中 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 和 R_4' 同如上所定义, X 为易离去基团如卤素、磺酰氧基; 所述反应在有催化剂作用下进行, 所述的催化剂是去酸剂和/或相转移催化剂, 其中, 所述的去酸剂为路易斯碱包括有机碱叔胺与无机碱, 相转移催化剂为乙二醇或聚乙二醇; 所述的有机溶剂是甲苯、二甲苯、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、 N,N -二甲基甲酰胺、 N,N -二甲基乙酰胺、 N -甲基吡咯烷酮、 N,N -二甲基苯胺或 N,N -二乙基苯胺。而其中的伯胺 $R_1'R_2'R_3'CNH_2$ 是将尿素同 $R_1'R_2'R_3'C$ 相应的烯或醇或二者的混合物在浓硫酸作用下在有机酸中加热到 $20 - 200^\circ\text{C}$ 反应制备烃基脲; 然后, 水解制备的。其中, 所述的有机酸选自乙酸、三氟乙酸或者甲磺酸。

本发明还提供了另一种制备所述式 I_a 类化合物的方法, 系将伯胺 $R_1'R_2'R_3'CNH_2$ 与 R_4' 相应的醛或酮在催化剂及有/无有机溶剂存在下, 经加热到 $30 - 300^\circ\text{C}$ 和/或加压到 $0.1 - 20\text{MPa}$ 进行氢化反应, 其中 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 和 R_4' 如上所定义; 反应在有催化剂下进行, 其中, 所述的催化剂为钨-碳、雷尼镍、氧化铂或镍-铜等, 所述的有机溶剂为 R_4' 相应的过量的醛或酮、甲苯、二甲苯、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、甲醇或乙醇。

本发明还提供了一种新的制备式 I_a 胺化合物的方法, 系将与 $R_1'R_2'CNH$ R_4' 相应的烯胺或 Schiff 碱或其硝酮衍生物与有机金属试剂 $R_3'M$ 进行反应; 或者, 将与 $R_1'R_2'R_3'CNHR_4'$ 相应的烯胺或 Schiff 碱经还原或催化氢化反应; 其中, M 选自 Li 、 Na 、 Mg 、 Al 和 Zn 组成的组。

上述方法还包括将所述的反应得到的产物经不对称反应或进一步拆分制成同分异构体或光学异构体的步骤; 还包括将反应所得到的产物与无机酸或有机酸反应, 形成药学上可接受的盐, 即无机酸如盐酸、硫酸、磷酸和氢溴酸的盐; 或有机酸盐, 即乙酸、草酸、柠檬酸、葡萄糖酸、琥珀酸、酒石酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、苯甲酸、乳酸和马来酸的盐。

根据本发明, 本发明中所用术语“肺动脉高压”是指疾病状态下例如缺氧、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿、支气管扩张、支气管哮喘、肺结

核、尘肺、肺纤维化、多发性肺小动脉栓塞及肺小动脉炎所致的肺动脉高压或原因不明的原发性肺动脉高压。根据本发明通式 I 的化合物, R_1 优选为叔丁基, 环己基, 环戊基, 环丁基, 环丙基, 异戊基, 环丁基; 或者, R_1 为 α -取代的环己基、环戊基、环丁基、环丙基、异己基、异戊基、异丁基、异丙基, 其中所述的取代基为氨基、羟基、 C_{1-10} 烃胺基、 C_{1-6} 烃氧基、 C_{1-10} 烃酰氧基、 C_{6-10} 芳酰氧基、 C_{1-10} 酰胺基;

R_2 或 R_3 优选分别为氢原子、 C_{1-12} 的链烃基或 C_{3-8} 环烃基;

R_4 优选为氢原子、 C_{1-20} 的饱和脂肪烷基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{1-10} 酰基、 C_{1-10} 烃胺基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-20} 亚砷基、胺基酸残基及其组合而成的小分子多肽片段、 β -硝基乙烯基、 β -氰基乙烯基、取代羰亚胺基、 C_{3-20} 杂环基, 以及 C_{4-20} 杂环酰基。

根据本发明通式 I 的化合物, R_2 、 R_3 更优选分别为甲基、乙基、丙基, 或者, R_2 和 R_3 为亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基。

在本发明的一个优选实施方案中, 所述的 R_1 为异丙基, R_2 为甲基, R_3 为甲基。

根据本发明, 式 I_a 化合物可选自下面化合物组成的组中的一种:

N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺;

N-丙基-2,3-二甲基-2-丁胺;

N-(2-甲基丙基)-2,3-二甲基-2-丁胺;

N-环丙甲基-2,3-二甲基-2-丁胺;

N-丙烯基-2,3-二甲基-2-丁胺;

N-(2-(二-(1-甲基乙基)胺基)乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺;

N-丁基-2,3-二甲基-2-丁胺;

N-丙基- α -甲基苯丙胺;

N-丙基- α , β -二甲基苯丙胺;

N-(3-吡啶基)甲酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;

N-缬氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;

N-色氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;

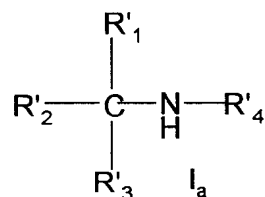
N-(N-硝基)精氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;

N-苯丙氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
 N-亮氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
 N-异亮氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
 N-对甲苯磺酰基-2,3-二甲基-2-丁胺;
 N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-3-羟基-2-丁胺;
 N-肉桂酰基-N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺;
 N-(1-甲基乙基)-N-(2,4,5-三氯苯氧乙酰基)-2,3-二甲基-2-丁胺。

根据本发明,式I化合物的酸加成盐举例讲是无机酸盐如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐;或有机酸盐如乙酸盐、草酸盐、柠檬盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐和马来酸盐;如N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺·对甲苯磺酸盐。

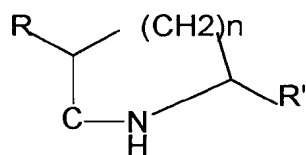
本发明进一步涉及新的用于预防或治疗肺动脉高压的通式I_a所示的胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、药用酸加成盐,

其中:



(1). 当R'₁为异丙基, R'₂、R'₃为甲基时, R'₄可为异丙基、正丁基、异丁基、特丁基、环丙甲基、二甲胺基乙基、烯丙基、二异丙胺基乙基;或

(2). 当R'₁、R'₂为甲基, R'₃-C-NH-R'₄可为下式所示的胺衍生物、其




异构体、消旋体或光学异构体,


其中R与R'为C₁₋₅烃基, n为1-8的整数;或

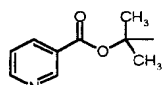
(3). 当 R'_1 为苯基、 R'_2 为甲基时, R'_3 可为甲基、乙基、异丙基、 R'_4 可为丙基、甲氧羰甲基; 或

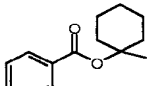
(4). 当 R'_1 为 $(CH_3)_2C(NH_2)-$, R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 时, R'_4 为 $(CH_3)_2CH-$; 或
当 R'_1 为 $(CH_3)_2C(OH)-$, R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 时, R'_4 为 $(CH_3)_2CH-$ 或者 $(CH_3)_2CH(CH_3)-$; 或




当 R'_1 为 , R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 或者 R'_2 与 R'_3 一起为 $-(CH_2)_4-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 时, R'_4 为 $(CH_3)_2CH-$; 或




当 R'_1 为 $(CH_3)_2C(ONO_2)-$, R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 时, R'_4 为 $(CH_3)_2CH-$; 或

当 R'_1 为 , R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 或者 R'_2 与 R'_3 一起为 $-(CH_2)_4-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 时, R'_4 为 $(CH_3)_2CH-$; 或








当 R'_1 为 , R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 时, R'_4 为 $(CH_3)_2CH-$ 或者 $(CH_3)_2CH(CH_3)-$; 或

当 R'_1 为 , R'_2 、 R'_3 为 $-(CH_2)_5-$ 时, R'_4 为 $(CH_3)_2CCH(CH_3)-$; 或

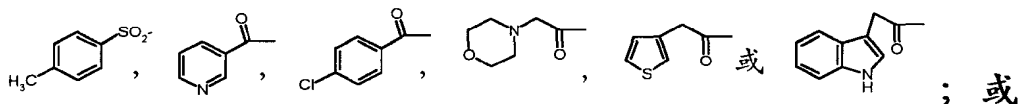
(5). 当 R'_1 为环己基, R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 时, R'_4 为 ,  或 ;
或

当 R'_1 为环戊基, R'_2 和 R'_3 为 $-CH_2-CH_2-$ 时, R'_4 为 ,  或 ;
或

当 R'_1 为 $(CH_3)_2CH-$, R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 时, R'_4 为

, , , , ,  或 ; 或

(6). 当 R'_1 为 $(CH_3)_2CH-$, R'_2 、 R'_3 均为 CH_3- 时, R'_4 为 Val-, Trp-, Ile-, Leu-, Phe-, O_2N -Arg-, Pro-, Leu-Val-, Trp-Trp-Trp-, $(CH_3)_2CH-SO_2-$, 或者 R'_4 为如下基团之一:



当 R'_1 为环丙基, R'_2 和 R'_3 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 时, R'_4 为 Val-; 或

当 R'_1 为环己基, R'_2 和 R'_3 为 CH_3- 时, R'_4 为 Pro-; 或

当 R'_1 为环己基, R'_2 和 R'_3 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 时, R'_4 为 Pro- 或者 。

根据本发明, 式 I_a 所示的胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、药用酸加成盐, 也具有预防或治疗脑和脊髓等神经缺血缺氧损伤的作用。其中式 I_a 胺衍生物的酸加成盐举例讲是无机酸盐如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐; 或有机酸盐如乙酸盐、草酸盐、柠檬盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、马来酸盐、烟酸盐、肉桂酸盐或 3-羟基-3-甲基戊二酸盐。优选式 I_a 胺衍生物的盐酸盐、马来酸盐、对甲苯磺酸盐、肉桂酸盐和 3-羟基-3-甲基戊二酸盐。

更具体讲, 本发明通式 I 衍生物中, R_1 、 R_2 和 R_3 可相同或不同, 分别代表氢原子、 C_{1-20} 的饱和或不饱和的直链或支链脂肪烃、 C_{3-20} 的环烷烃基、取代 C_{3-20} 环烷烃基、 C_{5-20} 的芳香烃基、取代 C_{5-20} 芳香烃基、 C_{5-20} 杂环烃基、取代 C_{5-20} 杂环烃基、 α -羟基 C_{2-20} 烷基、 α - C_{1-10} 烷羰氧 C_{1-10} 烷基、 C_{6-14} α -芳羰氧基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{6-14} 芳羰氧基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{1-10} 烷氧基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{5-10} 芳氧基 C_{1-10} 烷基、 α -氨基 C_{1-20} 烷基、 α - C_{1-10} 烷胺基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{5-14} 芳胺基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{5-14} 芳胺基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{1-10} 烷基、 α - C_{6-14} 芳酰胺基 C_{1-10} 烷基、 α -取代 C_{6-14} 芳酰胺基 C_{1-10} 烷基;

R_4 代表: 氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、取代环丙基、取代环丁基、取代环戊基、取代环己基、环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、 α -(1-丙烯基)、2-(1-丁烯基)、3-(1-丁烯基)、环戊烯基、环己烯基; 或

R_4 为: 芳基和取代芳基如苯基、取代苯基、邻硝基苯基、间硝基苯基、对硝基苯基、2,4-二硝基苯基、3,5-二硝基苯基、2,6-二硝基苯基;

杂环基及取代杂环基, 如 4-吡啶基、3-吡啶基、3-呋喃基、3-噻吩基、3-吡咯基、咪唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉基、二氢咪啉基、二氢噻唑啉基、二氢吡唑啉基、N-取代酰基吡唑啉基、N-取代酰基二氢咪唑啉基、N-取代酰基二氢吡咯啉基、咪唑基、取代咪唑基; α -取代芳基烷基, 如 α -取代芳基甲基、 α -取代芳基乙基、 α -取代芳基丙基、 α -取代芳基丁基和 α -取代芳基环烷基; 或

R_4 为: 天然或非天然氨基酸残基, 取代天然或非天然氨基酸残基, 如 Ala、Val、Leu、Ile、Phe、Asn、Glu、Trp、Tyr、Pro、Ser、Thr、Hyp、Cys、Met、Asp、Lys、Arg、His、 O_2N -Arg; 天然或非天然氨基酸残基, 取代天然或非天然氨基酸残基组成的小肽片段, 如 Cys-Cys、Arg-Arg-Arg, Pro-Arg-Asp 等; 或

R_4 为: 芳酰基、取代芳酰基; 砜基, 如烷基亚砜基、芳基亚砜基、烷基砜基、芳基砜基; 取代乙烯基, 如 α -芳胺基- β -硝基乙烯基、 α -芳基- β -氰基乙烯基; 取代羧亚胺基, 如 N-芳基-N'-硝基-羧亚胺基, N-芳基-N'-硝基甲基-羧亚胺基; 或

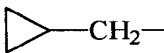
R_4 为: 烷酰基, 如丙酰基、丁酰基和异丁酰基等; 杂芳酰基, 如 4-吡啶甲酰基、3-吡咯乙酰基等, 3-吡啶甲酰基, 3-吡啶基乙酰基、2-吡咯甲酰基和 3-吡咯乙酰基等; 取代杂芳酰基, 如 4-(2-硝基)-吡啶甲酰基、3-(5-硝基)吡啶甲酰基、3-(5-羟基)吡啶甲酰基、3-(5-甲氧基)吡啶乙酰基等; 烷基胺基烷酰基, 如二甲胺基乙酰基、二甲胺基丙酰基、二乙胺基乙酰基、二乙胺基丙酰基、二-(异丙基)胺基丙酰基、2-托品基甲酰基、2-托品基甲酰基、3-托品基甲酰基、3-托品基甲酰基、N-哌嗪甲酰基、N-苯甲酰基-1-哌嗪甲酰基、1-四氢吡咯基甲酰基、1-四氢吡咯基乙酰基、1-四氢吡咯基丙酰基、1-六氢吡啶基甲酰基、1-六氢吡啶基乙酰基、1-四氢吡啶基丙酰基、1-六氢吡啶基甲酰基、1-六氢吡啶基乙酰基、1-六氢吡啶基丙酰基、二-(环己基)胺基乙酰基、二-(环己基)胺基丙酰基, 1-(4-羟基)六氢吡啶基乙酰基、1-(4-羟基)六氢吡啶基丙酰基等; 烷基亚砜基, 如甲基亚砜基、乙基亚砜基、异丙基亚砜基和 N-吗啉乙基亚砜基等; 烷基砜基, 如甲基砜基、乙基砜基、异丙基砜基和 N-吗啉乙基

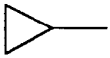
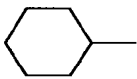
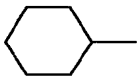
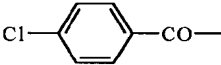
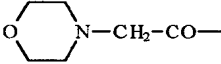
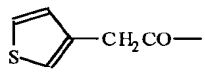
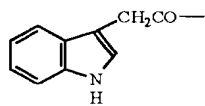
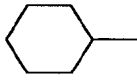
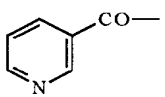
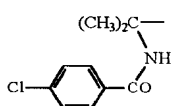
砜基等；芳基砜基，如苯基砜基-3-吡啶砜基、4-吡啶基乙基砜基、和对甲苯基砜基等； α -芳胺基- β -硝基乙烯基，如 α -(3-吡啶基)胺基- β -硝基乙烯基、 α -(4-吡啶基)胺基- β -硝基乙烯基、 α -(6-氨基-3-吡啶基)胺基- β -硝基乙烯基、 α -(3-硝基苯)胺基- β -硝基乙烯基， α -(3-羧基苯基)胺基- β -硝基乙烯基， α -(3-氟基苯基)胺基- β -硝基乙烯基， α -(3-三氟甲基苯基)胺基- β -硝基乙烯基、 α -(3,4-二卤代苯基)胺基- β -硝基乙烯基等； α -芳胺基- β -氟基乙烯基，如 α -(3-吡啶基)胺基- β -氟基乙烯基、 α -(4-吡啶基)胺基- β -氟基乙烯基， α -(6-氨基-3-吡啶基)胺基- β -氟基乙烯基、 α -(3-硝基苯)胺基- β -氟基乙烯基、 α -(3-羧基苯基)胺基- β -氟基乙烯基、 α -(3-氟基苯基)胺基- β -氟基乙烯基、 α -(3-三氟甲基苯基)胺基- β -氟基乙烯基和 α -(3,4-二卤代苯基)胺基- β -氟基乙烯基等；N-芳基-N'-硝基碳单亚胺基，如N-(3-吡啶基)-N'-硝基-N'-碳单亚胺基、N-(3-硝基苯基)-N'-硝基-N'-碳单亚胺基和N-(3-卤代苯基)-N'-硝基-N'-碳单亚胺基等；N-芳基-N'-硝基甲基-碳单亚胺基，如N-(3-吡啶基)-N'-硝基甲基-N'-碳单亚胺基等； α -芳基- β -硝基乙烯基，如 α -(3-吡啶基)- β -硝基乙烯基、 α -(4-吡啶基)- β -硝基乙烯基、 α -(6-氨基-3-吡啶基)- β -硝基乙烯基、 α -(4-硝基吡啶基)- β -硝基乙烯基、 α -(3-氟基苯基)- β -硝基乙烯基、 α -(3,4-二卤代苯基)- β -硝基乙烯基等， α -芳基- β -氟基乙烯基，如 α -(3-吡啶基)- β -氟基乙烯基、 α -(4-吡啶基)- β -氟基乙烯基、 α -(6-氨基-3-吡啶基)- β -氟基乙烯基、 α -(3-硝基吡啶基)- β -氟基乙烯基、 α -(3-氟基苯基)- β -氟基乙烯基、 α -(3-三氟甲基苯基)- β -氟基乙烯基，以及 α -(3,4-二卤代苯基)- β -氟基乙烯基等；或

R_1 为 α -杂环取代- β -硝基乙烯取代基和 α -杂环取代- β -氟基乙烯取代基，其中，杂环取代基可以为：2-位为2,2-二甲基、螺环戊基或螺环己基，3,4-位为脱氢或3-羟基，6-位为吸电取代基的4-苯并吡喃基、4-吡啶并吡喃基或4-噻吩并吡喃基；其中，6-吸电取代基可为硝基、氟基、三氟甲基、五氟乙基和磺酰基等。

当 R_1 为烷基、环烷基、 α -氨基烷基、 α -氨基环烷基或芳基， R_2 和 R_3 都为烷基或亚烷基， R_4 为烷基、烷胺基烷基、烯烃基、环烷基、烷酸酯或芳基烷基时，优选的式 I 化合物基见表 1 所示。

表 1 优选式 I 化合物，其中式中各取代基为烃基

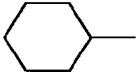
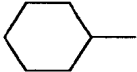
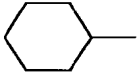
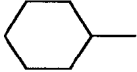
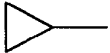
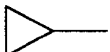
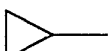
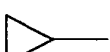
化合物	R_1	R_2	R_3	R_4	分子式
1	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	$(CH_3)_2CH-$	$C_9H_{21}N$
2	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	$H-$	$C_6H_{15}N$
3	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	CH_3-	$C_7H_{17}N$
4	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	C_2H_5-	$C_8H_{19}N$
5	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	$CH_3CH_2CH_2-$	$C_9H_{21}N$
6	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	$n-C_4H_9-$	$C_{10}H_{23}N$
7	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	$H-$	$(CH_3)_2CH-$	$C_8H_{19}N$
8	$H-$	$H-$	$H-$	$(CH_3)_2CH-$	$C_4H_{11}N$
9	C_2H_5-	CH_3-	CH_3-	$(CH_3)_2CH-$	$C_6H_{15}N$
10	C_2H_5-	CH_3-	$H-$	$H-$	$C_4H_{11}N$
11	C_2H_5-	CH_3-	CH_3-	CH_3-	$C_6H_{15}N$
12	C_2H_5-	CH_3-	$H-$	$H-$	$C_4H_{11}N$
13	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	$(CH_3)_2CHCH_2-$	$C_{10}H_{23}N$
14	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	$t-C_4H_9-$	$C_{10}H_{23}N$
15	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	 CH_2-	$C_{10}H_{21}N$
16	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	$(CH_3)_2NCH_2CH_2-$	$C_{10}H_{24}N_2$
17	$Ph-$	CH_3-	CH_3-	CH_3OCOCH_2-	$C_{12}H_{17}NO_2$
18	$Ph-$	CH_3-	C_2H_5-	$(CH_3)_2NCH_2CH_2-$	$C_{14}H_{24}N_2$
19	$Ph-$	CH_3-	$(CH_3)_2CH-$	$(CH_3)_2CH-$	$C_{14}H_{23}N$
20	$Ph-$	CH_3-	CH_3-	$CH_3CH_2CH_2-$	$C_{12}H_{19}N$
21	$Ph-$	C_2H_5-	CH_3-	$CH_3CH_2CH_2-$	$C_{13}H_{21}N$
22	$Ph-$	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	$CH_3CH_2CH_2-$	$C_{14}H_{23}N$
23	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	CH_3OCOCH_2-	$C_9H_{19}NO_2$
24	$(CH_3)_2CH-$	CH_3-	CH_3-	$PhCH_2-$	$C_{13}H_{21}N$

43	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	Phe-	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$
44	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	$\text{O}_2\text{N-Arg-}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$
45	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	Pro-	$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$
46	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	Leu-Val-	$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$
47		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		Val-	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$
48	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	Trp-Trp-Trp-	$\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_3$
49		CH_3-	CH_3-	Pro-	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$
50		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		Pro-	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$
51	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	$(\text{CH}_3)_2\text{CHSO}_2-$	$\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}$
52	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}$
53	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$
54	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NOS}$
55	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$
56		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$			$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$
57		CH_3-	CH_3-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}$

R_2 、 R_3 和 R_4 都为烷基或亚烷基取代, R_1 为 α -羟基烷基、 α -羟基环烷基或其相应的硝酸酯取代时, 优选的取代基为醇或其酯的式 I 化合物见表 3。

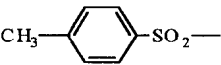
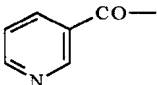
表 3 取代基中有醇或其酯的式 I 化合物

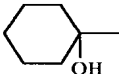
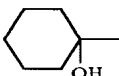
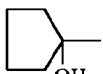
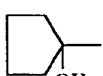
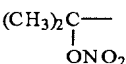
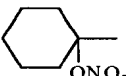
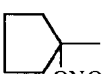
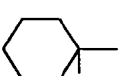
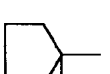
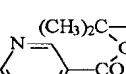
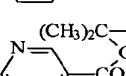
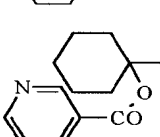
化合物	R_1	R_2	R_3	R_4	分子式
58	$(\text{CH}_3)_2\text{C}-$ OH	CH_3-	CH_3-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	$\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}$
59	$(\text{CH}_3)_2\text{C}-$ OH	CH_3-	CH_3-	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}-$ CH_3	$\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}$

25	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$
26	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}$
27	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	$((\text{CH}_3)_2\text{CH})_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{N}_2$
28		CH_3-	CH_3-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}$
29		CH_3-	CH_3-	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_2$
30		CH_3-	CH_3-	PhCH_2-	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}$
31		CH_3-	CH_3-	$\text{CH}_3\text{OCOCH}_2-$	$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$
32		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}$
33		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2$
34		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		PhCH_2-	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}$
35		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		$\text{CH}_3\text{OCOCH}_2-$	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$
36	$(\text{CH}_3)_2\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}-$	CH_3-	CH_3-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	$\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}_2$

当 R_1 为烷基、环烷基、 α -酰胺基烷基或 α -酰胺基环烷基， R_2 和 R_3 都为烷基和亚烷基， R_4 为氨基酸酰基、小分子肽链、磺酸酰基、芳酰基或杂环酰基时，优选的式 I 化合物见表 2。



表 2 优选式 I 胺衍生物，其中式中有酰基取代基


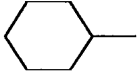

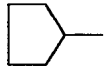

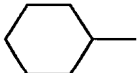

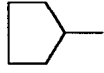

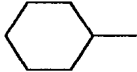

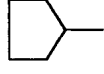

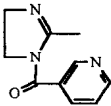
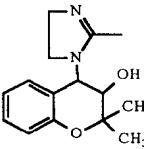
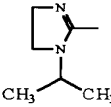
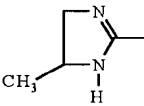
化合物	R_1	R_2	R_3	R_4	分子式
37	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	Val-	$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$
38	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}$
39	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$
40	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	Trp-	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$
41	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	Ile-	$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$
42	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-	Leu-	$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$

60		CH ₃ —	CH ₃ —	(CH ₃) ₂ CH—	C ₁₂ H ₂₅ NO
61		—(CH ₂) ₅ —		(CH ₃) ₂ CH—	C ₁₅ H ₂₉ NO
62		CH ₃ —	CH ₃ —	(CH ₃) ₂ CH—	C ₁₁ H ₂₃ NO
63		—(CH ₂) ₄ —		(CH ₃) ₂ CH—	C ₁₃ H ₂₅ NO
64		CH ₃ —	CH ₃ —	(CH ₃) ₂ CH—	C ₉ H ₂₀ N ₂ O ₃
65		CH ₃ —	CH ₃ —	(CH ₃) ₂ CH—	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₃
66		CH ₃ —	CH ₃ —	(CH ₃) ₂ CH—	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₃
67		—(CH ₂) ₅ —		(CH ₃) ₂ CH—	C ₁₅ H ₂₈ N ₂ O ₃
68		—(CH ₂) ₄ —		(CH ₃) ₂ CH—	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O ₃
69		CH ₃ —	CH ₃ —	(CH ₃) ₂ CH—	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂
70		CH ₃ —	CH ₃ —	(CH ₃) ₃ CCH— CH ₃	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₂
71		—(CH ₂) ₅ —		(CH ₃) ₃ CCH— CH ₃	C ₂₄ H ₃₈ N ₂ O ₂

当 R₁、R₂ 和 R₃ 都为烷基或环烷基, R₄ 为咪唑啉、噻唑啉或取代咪唑啉时, R₄ 为杂环基的式 I 化合物见表 4。

表 4 R₄ 为杂环取代基的式 I 化合物

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	分子式
72	(CH ₃) ₂ CH—	CH ₃ —	CH ₃ —		C ₉ H ₁₉ N ₃
73	(CH ₃) ₂ CH—	CH ₃ —	CH ₃ —		C ₉ H ₁₈ N ₂ O

74	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-		$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$
75		CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3$
76		CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3$
77		CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$
78		CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$
79		CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$
80		CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$
81	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$
82	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$
83	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_3$
84	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	CH_3-	CH_3-		$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_3$

进一步, R_4 还可与 R_1 、 R_2 和 R_3 构成环状化合物, 诸如表 1、表 2 和表 3 中化合物的相应环状类似物。如 2, 2, 3, 5-四甲基四氢吡咯、2, 2, 3, 6-四甲基哌啶和 2, 2, 3, 7-四甲基氮杂环庚烷等。

进一步, 式 I_a 化合物还可与 C_{1-10} 有机酸生成酰胺或酯等衍生物, 优选的酸为烟酸、肉桂酸、马来酸、2, 4, 5-三氯苯氧乙酸和 3-羟基-3-甲基戊二酸。

根据本发明, 式 I_a 化合物的制备方法 1 的通用条件一般为: 将合适的伯胺 (R_1') (R_2') (R_3') CNH_2 同 $\text{R}_4'\text{X}$ 在无溶剂或于在含碳氢有机溶剂, 或芳香有机溶剂或醇类溶剂, 如环己烷、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷、

癸烷、十二烷等，苯、甲苯、二甲苯、硝基苯以及乙二醇、丙二醇、丙三醇等，有机溶剂中，在无催化剂或有催化剂包括各种有机碱或无机碱以及有机醇类，如 KOH、NaOH、吡啶、乙二醇、丙二醇、丙三醇、低聚的乙二醇等作用下，经过加热和或加压进行加热温度范围为 50 ~ 400℃，优选的范围是 110℃ ~ 250℃。反应在高压釜中进行，压力随加入溶剂的种类以及加热温度而定，或者充入惰性气体，如 N₂、He、Ar 气等气体，反应过程中压力一般在 0.1 ~ 20MPa，优选的压力范围是 0.5 ~ 15MPa。目标化合物的纯化方法可按一般的重结晶法，或者色谱法分离。如需要，可将通式 I_a 化合物与无机酸或有机酸反应形成适宜的药用盐。

根据本发明，式 I_a 化合物的制备方法 2 的一般条件是，将伯胺 R₁'R₂'R₃'CNH₂ 与 R₄'相应的醛或酮在催化剂及有/无有机溶剂存在下，经加热到 30 - 300℃ 和/或加压到 0.1 - 20MPa 进行氢化反应，其中 R₁'、R₂'、R₃'和 R₄'如上所定义；反应在有催化剂下进行，其中，所述的催化剂为钨-碳、雷尼镍、氧化铂和镍-铜，所述的有机溶剂为与 R₄'相应的过量的醛或酮、甲苯、二甲苯、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、甲醇和乙醇。

在上述方法中伯胺的制备方法是将尿素同 R₁'R₂'R₃'C 相应的烯或醇或二者的混合物在浓硫酸作用下在有机酸中加热到 20 - 200℃ 反应形成烷基脲 R₁'R₂'R₃'CNHCONH₂；然后，水解该烷基脲制备的。其中，所述的有机酸选自乙酸、三氟乙酸或者甲磺酸。

在上述方法中，当通式 I 所代表的化合物为烷仲胺，仲酰胺，以及仲磺酰胺时，可按本领域已知的方法制备，参见 M. S. Dunn, B. M. Smart., Org. Synth., Coll. Vol. IV, 55(1963); Houben-Weyl., XI/2, 482; J. B. Hendrickson, R. Bergeron, Tetrahedron Lett, 1973, 3839; 也可按本领域已知的先形成亚胺或 Schiff 碱，再经还原或催化氢化方法，制备仲胺化合物，参见 D. M. Balcom, C. R. Noller, Org. Synth., Coll Vol. IV, 603(1963); Cesare Ferri, "Reaktionen der organischen Synthese", Stuttgart, 1978, p85. 仲胺化合物的制备尚有特殊的方法，如将 Schiff 碱或亚胺经 Grignard 加成反应，制备取代的仲胺，参见 Klusener P. A. A,

Tipl and Brandsma, Tetrahedron 1991, 2041; Klusener P. A. A, J. Chem. Soc., Chem. Commun, 1985, 1677.

当通式 I 所代表的仲胺化合物, 系指 α -羟基或 α -氨基取代, 或其取代的衍生物时, 可以用环氧化合物或环丙亚胺(Aziridine)衍生物为原料, 同全胺经亲核开环反应制备, 参见 O.C. Dermer, G.E. Ham, Ethylenimine and other Aziridines, Academic Press, New York, 1969; L.B. Clapp, J. Amer. Chem. Soc 70, 184(1948).

当通式 I 所代表的化合物中, R_4 代表各种胺基酸残基或其组合而成的小分子多肽片段时, 可按本领域所熟知的保护—缩合—脱保护或其循环法制备, 参见 Ming Zhao, Chinese J. Med. Chem., 1995;5(2):91, Gu Mingdi, Peng Shipi, Yu Xuemin, J. Chin. Pharm. Sci., 1993; 2(2):102.

当通式 I 所代表的化合物中 $R_4=H$ 时, 即为伯胺原料, 其制备方法通常为: 先经 Ritter 反应合成相应的酰胺, 然后水解得。F.M. Furan 和 N.J. Somerville 从相应的醇制备特戊基脲继而合成特戊胺的方法(US 1972, 3673249)。本发明进而提供了一种制备伯胺原料的方法, 即, 先将尿素同 $R_1R_2R_3C$ 相应的烯或醇或二者的混合物在浓硫酸作用下在有机酸中加热到 20-200℃ 反应制备烃基脲 $R_1R_2R_3CNHCONH_2$; 其中, 所述的有机酸选自乙酸、三氟乙酸或者甲磺酸等。然后, 经酸或碱或其它催化剂催化下水解制得相应的伯胺。

根据本发明, 式 I 或式 I_a 化合物可以立体异构体形式存在。式 (I) 化合物中存在的不对称中心可具有 S 构型或 R 构型。本发明包括所有可能的立体异构体如对映体或非对映体, 以及两种或多种立体异构体的混合物, 例如对映体和/或非对映体的任何所需比例的混合物。因此, 本发明涉及对映体, 例如以对映体纯形式存在的左旋-和右旋-对映体, 和不同比例存在的两种对映体的混合物或外消旋物。如果存在顺/反异构体, 本发明涉及顺式形式和反式形式以及这些形式的混合物。如果需要, 单一立体异构体的制备可根据常规方法拆分混合物, 或通过例如立体选择合成制备。如果存在机动的氢原子, 本发明也涉及式 I 化合物的互变

异构形式。

根据本发明，式 I 化合物及其立体异构体在预防或治疗肺动脉高压中显示优良效果。因此可作为预防或治疗原发性肺动脉高压或由于缺氧、慢性支气管炎、支气管哮喘等导致的肺动脉高压的药物用于动物，优选用于哺乳动物，特别是人。

本发明因此还涉及含有作为活性成份的有效剂量的至少一种式 I 或式 I_a 化合物，或其药用盐和/或其立体异构体以及常规药物赋形剂或辅剂的药物组合物。通常本发明药物组合物含有 0.1 - 90 重量% 的式 I 或式 I_a 化合物和/或其生理上可接受的盐。药物组合物可根据本领域已知的方法制备。用于此目的时，如果需要，可将式 I 或式 I_a 化合物和/或立体异构体与一种或多种固体或液体药物赋形剂和/或辅剂结合，制成可作为人用的适当的施用形式或剂量形式。

本发明的式 I 或式 I_a 化合物或含有它的药物组合物可以单位剂量形式给药，给药途径可为肠道或非肠道，如口服、肌肉、皮下、鼻腔、口腔粘膜、皮肤、腹膜或直肠等。给药剂型例如片剂、胶囊、滴丸、气雾剂、丸剂、粉剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、脂质体、透皮剂、口含片、栓剂、冻干粉针剂等。可以是普通制剂、缓释制剂、控释制剂及各种微粒给药系统。为了将单位给药剂型制成片剂，可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是，例如稀释剂与吸收剂，如淀粉、糊精、硫酸钙、乳糖、甘露醇、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、碳酸钙、白陶土、微晶纤维素、硅酸铝等；湿润剂与粘合剂，如水、甘油、聚乙二醇、乙醇、丙醇、淀粉浆、糊精、糖浆、蜂蜜、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶浆、羧甲基纤维素钠、紫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂，例如干燥淀粉、海藻酸盐、琼脂粉、褐藻淀粉、碳酸氢钠与枸橼酸、碳酸钙、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基磺酸钠、甲基纤维素、乙基纤维素等；崩解抑制剂，例如蔗糖、三硬脂酸甘油酯、可可脂、氢化油等；吸收促进剂，例如季铵盐、十二烷基硫酸钠等；润滑剂，例如滑石粉、二氧化硅、玉米淀粉、硬脂酸盐、硼酸、液体石蜡、聚乙二醇等。还可以将片剂进一步制成包衣片，例如糖

化钠碱化至 pH 大于 11。乙醚提取三次，用无水碳酸钾干燥。过滤，减压蒸馏，收集 bp 140-145℃ 馏分，产率 80%。

实施例 2 N-丙基-2,3-二甲基-2-丁胺—化合物 5 的制备

取丙清 8.25g (0.15mol) 溶于冰醋酸 25ml 之中，于内温 38℃ 左右慢慢滴加浓硫酸 15g，再滴加 2,3-二甲基-2-丁醇 5.2g (0.051mol)，内温不超过 40℃，定温搅拌过程。倒入至冰水中，用 40% 氧化钠碱化，用乙醚提取。合并醚层，用水洗涤一次，用无水硫酸镁干燥。回收乙醚后得浅黄色液体 6.2g，溶于无水乙醚 80ml 中。将该溶液滴加至含氯化铝锂 3.04g (0.08mol) 的无水乙醚 80ml 之中，再回流 10 小时。冰盐冷却下，慢慢滴加 40% 氢氧化钠溶液适里，小心倾出上层醚液，用乙醚洗涤下层固体三次。合并醚液，用无水碳酸钾干燥。过滤，外用冰浴冷却，滴加无水乙醚氯化氢溶液至溶液为酸性。滤集固体，用异丙醇和丙酮重结晶三次，得白色片状结晶 3.33g，产率 46.33%，mp 183-185℃。元素分析 $C_9H_{22}NC1$ (%) 计算值 C 10.15, H 12.34, N 7.79; 实测值 C 60.20, H 13.80, N 7.85; MS (m/z) 143 (M^+); 1H -NMR (D_2O , ppm) 0.98 (d, 6H), 1.00 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.63 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.98 (t, 2H)。

实施例 3 N-(1-甲基丙基)-2,3-二甲基-2-丁胺—化合物 13 的制备

按实施例 1 的方法。取 2,3-二甲基-2-丁胺与溴化异丁烷反应制备。产率 17.1%，盐酸盐 mp 203-204℃。元素分析 $C_{10}H_{14}NC1$ (%) 计算值 C 61.99, H 12.49, N 7.23, 实测值 C 62.17, H 13.18, N 7.27; MS (m/z) 157 (M^+); 1H -NMR (D_2O , ppm) 0.90 (d, 6H), 1.18 (t, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.28-3.43 (m, 19H)。

实施例 4 N-环丙甲基-2,3-二甲基-2-丁胺—化合物 15 的制备

按实施例 1 的方法，取 2,3-二甲基-2-丁胺与溴甲基环丙烷反应制备。产率 27.6%，盐酸盐 mp 176-178℃。元素分析 $C_{10}H_{11}NC1$ (%) 计算值 C 62.64, H 11.57, N 7.31, 实测值 C 62.69, H 11.82, N 7.01. MS (m/z) 155 (M^+), 112 (M^+-43); 1H -NMR (D_2O , ppm) 0.95 (d, 6H), 1.30-3.10 (m, 14H), 5.20 (m, 1H)。

实施例 5 N-烯丙基-2,3-二甲基-2-丁胺—化合物 25 的制备

包衣片、薄膜包衣片、肠溶包衣片，或双层片和多层片。为了将给药单元制成丸剂，可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是，例如稀释剂与吸收剂，如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢化植物油、聚乙烯吡咯烷酮、Gelucire、高岭土、滑石粉等；粘合剂如阿拉伯胶、黄耆胶、明胶、乙醇、蜂蜜、液糖、米糊或面糊等；崩解剂，如琼脂粉、干燥淀粉、海藻酸盐、十二烷基磺酸钠、甲基纤维素、乙基纤维素等。为了将给药单元制成栓剂，可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是，例如聚乙二醇、卵磷脂、可可脂、高级醇、高级醇的酯、明胶、半合成甘油酯等。为了将给药单元制成胶囊，将有效成分式 I 或式 I_a 化合物或其立体异构体与上述的各种载体混合，并将由此得到的混合物置于硬的明明胶囊或软胶囊中。也可将有效成分式 I 或式 I_a 化合物或其立体异构体制成微囊剂，混悬于水性介质中形成混悬剂，亦可装入硬胶囊中或制成注射剂应用。为了将给药单元制成注射用制剂，如溶液剂、乳剂、冻干粉针剂和混悬剂，可以使用本领域常用的所有稀释剂，例如，水、乙醇、聚乙二醇、1, 3-丙二醇、乙氧基化的异硬脂醇、多氧化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯等。另外，为了制备等渗注射液，可以向注射用制剂中添加适量的氯化钠、葡萄糖或甘油，此外，还可以添加常规的助溶剂、缓冲剂、pH 调节剂等。

此外，如需要，也可以向药物制剂中添加着色剂、防腐剂、香料、矫味剂、甜味剂或其它材料。

本发明式 I 或式 I_a 化合物，或其药用盐或其立体异构体的给药剂量取决于许多因素，例如所要预防或治疗疾病的性质和严重程度，患者或动物的性别、年龄、体重及个体反应，所用的具体化合物，给药途径及给药次数等。上述剂量可以单一剂量形式或分成几个，例如二、三或四个剂量形式给药。

实施例

本发明可通过下列实施例得到进一步说明，但这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

实施例 1 N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺—化合物 1 的制备

方法一:

取 7.6g (0.0745mol) 2,3-二甲基-2-丁醇, 32.4ml 冰醋酸, 混匀。以冰盐浴控制使内温达 -5 至 -8°C , 分次加入末状固体氰化钾 7.3g (0.49mol), 搅拌均匀。慢慢滴加浓硫酸 32.4ml, 控制内温在 20°C 以下。加毕, 于 20°C 以下搅拌 3.5 小时, 再于室温搅 6 小时, 室温放置过夜。倒入冰水之中。用 20% 氢氧化钠溶液中和至 pH 10, 用乙醚提取 4 次, 用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 除去干燥剂, 蒸除乙醚后, 减压基漏, 收集 bp $105-108^{\circ}\text{C}/5\text{mmHg}$ 馏份, 得 8.8g, 产率 91.6%, 为 N-(2-(2,3-二甲基丁基)甲酰胺)。

取 7.7g (0.0597mol) N-(2-(2,3-二甲基丁基)甲酰胺, 与乙醇 6.2ml 和水 51.6ml 混合后, 加入浓盐酸 17.4ml, 油浴中回流 4 小时。减压基除乙醇后, 冰浴冷却下以 40% 氢氧化钠溶液碱化至 pH12 以上。用乙醚提取, 无水碳酸钾干燥。回收乙醚后, 常压蒸馏, 收集 bp $97-104^{\circ}\text{C}$ 漏分, 共 3.75g, 产率 62.2%。为 2,3-二甲基-2-丁胺。

取 10.6g (0.15mol) 2,3-二甲基-2-丁胺, 6.45g (0.0524mol) 溴代异内烷, 3.0ml 乙二醇及 22.0ml 甲苯, 置于 50.0ml 高压釜中, 于 170°C 搅拌中热 17 小时。毕, 分出有机层。用 6N 盐酸 60.0ml 分四次提取有机层, 合并酸液, 用甲苯洗涤一次。冰浴下用 4% 氢氧化钠碱化至 pH 为 12-13, 用乙醚提取, 无水碳酸钾干燥。回收乙醚后, 蒸馏, 收集 bp $135-145^{\circ}\text{C}$ 馏份, 产率 68.8%。盐酸盐 mp $228-230^{\circ}\text{C}$ (i-PrOH:Et₂O)。元素分析 C₉H₂₂ClN (%) 计算值 C 60.14, H 12.34, N 7.79, Cl 19.73, 实测值 C 60.14, H 12.48, N 7.31, Cl 19.67。 ¹H-NMR (D₂O, ppm) 0.98 (d, J=6.75H, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.37 (d, J=6.46, 6H), 2.10 (m, 1H), 3.70 (m, 1H)。MS (m/z) 143 (M⁺), 100 (B)。

方法二:

取 288 ml 冰乙酸和 412g (6.86mol) 尿素混合, 加入 288g (3.43mol) 2,3-二甲基-2-丁烯, 搅拌下滴加 412ml 浓硫酸和 412ml 冰乙酸混合液,

控制内温 45 - 50℃, 滴毕, 再于 50 - 55℃ 搅拌 5h, 放置过夜, 继续于 50 - 55℃ 反应 7h. 倒至溶有 1200g (30mol) 氢氧化钠的 8000ml 冰水中, 滤集固体, 5×200ml 水洗涤, 干燥, 得 404g 白色固体, mp 175 - 176℃, 为 N-(2, 3-二甲基-2-丁基) 尿素, 产率 81.8%. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 0.88 - 0.91 (d, 6H, 2×CH₃), 1.26 (s, 6H, 2×CH₃), 2.20 - 2.26 (m, 1H, CH), 4.45 (br, 2H), 4.65 (br, 1H). MS (m/z) 145.0 144.0 (M⁺) 143.0, 129.1, 101.0, 86.1, 69.1, 58.0 (B). 元素分析 C₇H₁₆N₂O (%) 理论值 C 58.30, H 11.18, N 19.42; 实测值 C 58.70, H 11.54, N 19.25.

取 118g (2.95mol) 氢氧化钠, 溶于 118ml 水, 稍冷, 加入至 196g (1.36mol) N-(2, 3-二甲基-2-丁基) 尿素和 392ml 乙二醇或三乙醇胺中, 于 120℃ 油浴中反应 8h, 常压蒸馏, 收集 95 - 102℃ 馏份, 加入 75g 无水碳酸钾、40g 氢氧化钠, 再蒸馏, 收集 99 - 101℃ 馏份, 得 88.5g 无色液体, 为 2, 3-二甲基-2-丁胺, 产率 64.3%. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 0.88 - 0.91 (d, 6H, 2×CH₃), 1.04 (s, 6H, 2×CH₃), 1.53 (m, 1H, CH).

取 10.6g (0.15mol) 2, 3-二甲基-2-丁胺, 6.45g (0.0524mol) 溴代异丙烷, 3.0ml 乙二醇及 22.0ml 甲苯, 置于 50.0ml 高压釜中, 于 170℃ 搅拌中热 17 小时. 毕, 分出有机层. 用 6N 盐酸 60.0ml 分四次提取有机层, 合并酸液, 用甲苯洗涤一次. 冰浴下用 4% 氢氧化钠碱化至 pH 为 12-13, 用乙醚提取, 无水碳酸钾干燥. 回收乙醚后, 蒸馏, 收集 bp 135-145℃ 馏份, 产率 68.8%. 盐酸盐 mp 228-230℃ (i-PrOH : Et₂O). 元素分析 C₉H₂₂ClN (%) 计算值 C 60.14, H 12.34, N 7.79, Cl 19.73, 实测值 C 60.14, H 12.48, N 7.31, Cl 19.67. ¹H-NMR (D₂O, ppm) 0.98 (d, J=6.75H, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.37 (d, J=6.46, 6H), 2.10 (m, 1H), 3.70 (m, 1H). MS (m/z) 143 (M⁺), 100 (B).

方法三:

取 0.1mol 由甲基异丙基酮和异丙胺脱水制成的烯胺, 溶于 20ml 己烷中, 通 N₂. 于低温下将该溶液滴入至含 0.1mol 甲基锂溶液中, 冰浴搅拌, 反应毕, 将内容物倒入 0.5Kg 冰水中, 搅拌. 水层用乙醚提取二次. 浓缩有机层, 加入 3N 盐酸, 使 PH 值低于 1, 反应 10 分钟, 用 10% 氢氧

按实施例 1 的方法, 取 2, 3-二甲基-2-丁胺与烯丙基溴反应制备。产率 79.3%, 盐酸盐 mp 173 - 175℃。元素分析 $C_9H_{20}NC_1$ (%) 计算值 C 60.80, H 11.34, N 7.88, 实测值 C 60.68, H 11.43, N 7.94. MS (m/z) 141 (M^+); 1H -NMR (D_2O) 0.98 (d, 6H), 1.31 (s, 6H), 2.20 (m, 1H), 3.66 (d, 2H), 5.87 (m, 2H), 5.95 (m, 1H).

实施例 6 N-(2-(二(1-甲基乙基)胺基)乙基)-2, 3-二甲基-2-丁胺—化合物 27 的制备

按实施例 1 的方法, 取 2, 3-二甲基-2-丁胺与 2-(二异丙胺基)乙基溴反应制备。产率 31.8%, 盐酸盐 mp 176 - 178℃。元素分析 $C_{14}H_{34}N_2Cl_2$ (%) 计算值 C 55.8, H 11.37, N 9.3, 实测值 C 55.90, H 11.68, N 9.21. MS (m/z) 229 (M^+); 1H -NMR (D_2O , ppm) 1.01 (d, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.40 (d, 12H), 2.04 (m, 1H), 3.39 - 3.83 (m, 6H).

实施例 7 N-丁基-2, 3-二甲基-2-丁胺—化合物 6 的制备

按实施例 2 的方法, 取正丁腈与 2, 3-二甲基-2-丁醇进行 Ritter 反应, 制备酰胺中间体, 再以氢化锂铝还原制备, 产率 26.1%。盐酸盐 mp 140 - 142℃, 元素分析 $C_{10}H_{24}NC_1$ (%) 计算值 C 61.99, H 12.49, N 7.23, 实测值 C 62.06, H 12.73, N 5.90. MS (m/z) 157 (M^+). 1H -NMR (D_2O , ppm) 0.98 (d, 6H), 1.42 (s, 6H), 1.45 (t, 3H), 1.65 (m, 6H), 2.31 (m, 1H).

实施例 8 N-丙基- α -甲基苯丙胺—化合物 21 的制备

按实施例 2 的方法, 取丙腈与 2-苯基-2-丁醇进行 Ritter 反应, 先制备酰胺中间体, 再以氢化锂铝还原。制备盐酸盐 mp 159 - 161℃。元素分析 $C_{13}H_{22}NC_1$ (%) 计算值 C 68.55, H 9.73, N 6.15, 实测值 C 68.59, H 10.22, N 5.86. MS (m/z) 192 (M^+), 133 ($M^+ - C_3H_8N$); 1H -NMR (D_2O , ppm) 0.83 (m, 6H, 2CH₃), 1.58 (m, 2H, CH₂), 1.78 (s, 3H, CH₃), 2.05 (m, 1H, CH), 2.29 (m, 1H, CH), 2.53 (m, 1H, CH), 2.85 (m, 1H, CH), 7.54 (m, 5H, Ar-H)

实施例 9 N-丙基- α , β -二甲基苯丙胺—化合物 19 的制备

按实施例 2 的方法, 取丙腈与 2-苯基-3-甲基-2-丁醇进行 Ritter

反应, 先制备酰胺中间体, 再以氢化锂铝还原。制备盐酸盐 mp 190 - 192 °C。元素分析 $C_{14}H_{24}NC1$ (%) 计算值 C 69.54, H 10.0, N 5.79, 实测值 C 69.43, H 10.40, N 5.41. MS (m/z) 206 (M^+), 147 ($M^+ - C_3H_8N$); 1H -NMR (D_2O , ppm) 0.98 (t, 3H, CH_3), 1.28 (s, 3H, CH_3), 1.39 (t, 6H, $2CH_3$), 1.63 (m, 2H, CH_2), 3.98 (m, 1H, CH), 3.12 - 3.28 (m, 2H, CH_2), 7.43 (m, 5H, Ar-H).

实施例 10 N-(3-吡啶基) 甲基-2, 3-二甲基-2-丁胺—化合物 39 的制备

按实施例 2 的方法, 取 3-吡啶甲腈与 2, 3-二甲基-2-丁烯进行 Ritter 反应。制备盐酸盐 mp 166 - 168 °C, 元素分析 $C_{12}H_{19}ClN_2O$ (%) 计算值 C 59.36, H 7.89, N 11.54, 实测值 C 59.33, H 7.98, N 11.45. MS (m/z) 207 (M^+) 106 ($M^+ - C_6H_{14}N$); 1H -NMR (D_2O , ppm) 0.92 (d, 6H, $2CH_3$), 1.42 (s, 6H, $2CH_3$), 2.42 (m, 1H, CH), 8.13 (q, 1H, ArH), 8.86 (m, 2H, ArH), 9.08 (s, 1H, ArH).

实施例 11 N-缬氨酰基-2, 3-二甲基-2-丁胺—化合物 37 的制备

取 Val-Boc 0.434g (2mmol), 溶于无水四氢呋喃 2.5ml 之中, 加入 2, 3-二甲基-2-丁胺 0.200g (2mmol), HOBt 0.135g (1mmol), 搅拌至固体全溶。冰浴冷却下, 将 DCC 0.412g (2mmol) 溶于四氢呋喃 2.5ml 的溶液, 滴加至上述搅拌液之中, 搅拌 4h, 放置过夜。减压抽干溶剂, 得白色固体, 加入乙酸乙酯 7.5ml, 使固体全溶。依次用饱和碳酸氢酸钠水溶液和饱和柠檬的酸水溶液洗涤二次, 再用水洗涤二次至中性, 以无水硫酸镁干燥。过滤, 用乙酸乙酯 7ml 洗涤二次, 滴加氯化氢的无水乙醚溶液约 5ml, 摇匀后于室温放置 5h, 其间振摇 4 次。于室温抽去乙醚, 再以温水浴减压蒸除乙酸乙酯, 得白色片状固体, 加入无水乙醚 10ml, 搅拌, 再减压蒸除乙醚, 得 0.324g 固体。用无水乙醇和醋酸乙酯重结晶, 干燥后得 0.165g, 产率 35%, 盐酸盐 mp 240-241 °C。元素分析 $C_{11}H_{25}ClN_2O$ (%) 计算值 C 55.80, H 10.64, N 11.83, 实例值 C 55.85, H 10.71, N 11.63; MS (m/z) 201.0 (M^+).

实施例 12 N-色氨酰基-2, 3-二甲-2-丁胺—化合物 40 的制备

按实施便 11 的方法, 取 Trp-Boc 在 DCC 作用下与 2,3-二甲基-2-丁胺缩合制备。产率 17.5%, 盐酸盐 mp 135 - 137℃ (无水乙醇/乙酸乙酯/无水乙醚)。MS (m/z) 287 (M⁺)。

实施例 13 N-(N-硝基精氨酰基)-2,3-二甲基-2-丁胺—化合物 44 的制备

按实施例 11 的方法, 取 Arg(NO₂)-Boc 在 DCC 存在下, 与 2,3-二甲基-2-丁胺方合制备。产率 36.4%, 盐酸盐 mp 175(d) (无水乙醇/乙酸乙酯); MS (m/z) 302 (M⁺)。

实施例 14 N-苯丙氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺—化合物 43 的制备

按实施例 11 的方法, 取 Pha-Boc 在 DCC 存在下, 与 2,3-二甲基-2-丁胺缩合制备。产率 21.8%, 盐酸盐 mp 232 - 233℃ (无水乙醇/无水乙醚)。MS (m/z) 248 (M⁺)。

实施例 15 N-亮氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺—化合物 42 的制备

按实施例 11 的方法, 取 Leu-Boc 在 DCC 存在下, 与 2,3-二甲基-2-丁胺缩合制备。盐酸盐 mp 250 - 252℃ (无水乙醇/无水乙醚)。MS (m/z) 214 (M⁺)。

实施例 16 N-异亮氨酰基-2,3-二甲基-2-丁胺—化合物 41 的制备

按实施例 11 的方法, 取 Ile-Boc 在 DCC 存在下, 与 2,3-二甲基-2-丁胺缩合制备。盐酸盐 mp 246 - 248℃ (无水乙醇/无水乙醚)。MS (m/z) 214 (M⁺)。

实施例 17 N-对甲苯磺酰基-2,3-二甲基-2-丁胺—化合物 38 的制备

将 2,3-二甲基-2-丁胺 1.2 克 (0.012mol), 及 20ml 吡啶置于反应瓶中, 冰水浴冷却下, 慢慢滴加入 1.9 克 (0.01mol) 对甲苯磺酰氯的 20ml 吡啶溶液, 反应液即成黄色, 冰水搅拌 3h, 室温搅拌反应 1 小时, 加热, 于 95 - 100℃ 外温下搅拌反应 2h, 反应液仍为棕黄色透明状, 减压蒸除溶剂, 加入甲苯, 减压蒸干溶剂, 加入适量水, 能全部溶解, 甲苯提取 4 次, 用水反提苯液一次, 无水 MgSO₄ 干燥苯液, 过滤, 蒸除溶剂, 于异丙醇中重结晶, 得无色柱状结晶 1.1 克, mp 80 - 89℃, 再于异丙醇中重结

冰水冷却及摇动下加入 100mL 盐酸, 然后减压蒸去溶剂至干, 补加乙醇, 再减压蒸干, 继而以 1:1 异丙醇-环己烷重结晶, 得无色固体 130.5g (95.5%), mp 228-230°C (i-PrOH:Et₂O)。元素分析 C₉H₂₂ClN (%) 计算值 C 60.14, H 12.34, N 7.79, Cl 19.73, 实测值 C 60.14, H 12.48, N 7.31, Cl 19.67。 ¹H-NMR (D₂O, ppm) 0.98(d, J=6.75Hz, 6H), 1.33(s, 6H), 1.37(d, J=6.46, 6H), 2.10(m, 1H), 3.70(m, 1H)。MS(m/z) 143(M⁺), 100(B)。

实施例 21 N-(1-甲基乙基)-N-(2,4,5-三氯苯氧乙酰基)-2,3-二甲基-2-丁胺的制备

2,4,5-三氯苯氧乙酰氯: 2,4,5-三氯苯氧乙酸 51.3g 与氯化亚砷 18mL, 搅拌回流反应 2.5h, 加入少量干燥苯, 将回流装置改为蒸馏装置, 减压蒸除过量的氯化亚砷和苯, 冷却即析出固体, 放置备用。

反应瓶中加入 N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺·盐酸盐 1.81g、三乙胺 3.30g、催化量的 4-二甲胺基吡啶与甲苯 50mL, 在搅拌下滴入溶有 2,4,5-三氯苯氧乙酰氯 5.50g 的 20mL 甲苯溶液, 滴毕, 于 80°C 油浴中加热搅拌反应 14h, 然后冷却, 过滤, 甲苯洗涤固体, 合并甲苯溶液, 依次以水 50mL、1N NaOH (50mL×2)、水 50mL、1N HCl (50mL×2) 与水 50mL 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 得棕色稠状物, 硅胶柱层析, 得浅黄色半固体 3.30g (86.8%)。 ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 0.865(d, J=6.75Hz, 6H), 1.401(s, 6H), 1.448(d, J=6.75Hz, 6H), 2.85(m, 1H), 3.98(m, 1H), 4.740(s, 2H), 6.928(s, 1H), 7.441(s, 1H)。MS(m/z) EI⁺: 338/336(1:1, (M-i-Pr)⁺), 298/296(M-thexyl)⁺/294, 84(B, C₆H₁₂⁺); FAB⁺: 378.2/380.2(M+H)⁺/382.2, 336.2/338.2(1:1, (M-i-Pr)⁺), 296.1/298.1(B, M+H-C₆H₁₂), 100.1(thexylamine)⁺, 85.1(C₆H₁₃⁺)。下面的生物活性实验用来进一步说明本发明。

生物效应实验 实施例 1 本发明式 I 代表性化合物 1 对内皮素-1 引起 SD 大鼠肺动脉压高压的影响

如表 1 所示, SD 大鼠经肺动脉注入内皮素-1 1.5μg/kg 可以诱发肺动脉高压, 给药后 5-30min, 平均肺动脉压 (mPAP) 显著高于给药前水平;

与生理盐水组比较, 化合物 1 0.5 和 1.0 mg/kg 对正常肺动脉压无明显影响 ($P>0.05$)。表明化合物 1 对正常肺动脉压无影响。

表 1. 化合物 1 对正常肺动脉平均压(mPAP)的影响

药物 (mg/kg)	n	给药前	给药后不同时间 (min) 的 mPAP (mmHg)				
			5	10	20	30	60
生理盐水组	7	20.6 ± 1.8	20.1 ± 1.6	20.3 ± 1.5	20.4 ± 1.1	20.6 ± 1.7	21.0 ± 2.1
内皮素-1 组	13	21.4 ± 2.6	26.2 ± 3.9**	26.1 ± 4.2**	25.8 ± 4.3**	24.8 ± 3.6**	22.0 ± 2.5
化合物 1 0.5	7	20.9 ± 1.1	20.7 ± 1.2 ^{##}	20.6 ± 2.2 ^{##}	19.9 ± 1.6 ^{##}	20.3 ± 1.1 ^{##}	20.9 ± 1.1
化合物 1 1.0	8	20.0 ± 2.4	20.0 ± 2.9 ^{##}	20.4 ± 2.4 ^{##}	20.0 ± 1.8 ^{##}	20.4 ± 2.6 ^{##}	19.6 ± 1.7 ^{##}

与生理盐水组比较, ** $P<0.01$; 与内皮素-1 组比较, ^{##} $P<0.05$, ^{###} $P<0.01$ 。

如表 2 所示, SD 大鼠经肺动脉先注入化合物 1 0.5 或 1.0 mg/kg, 然后注入 1.5 μ g/kg 内皮素-1, 观察药物对内皮素-1 引起肺动脉高压的预防作用。化合物 1 0.5 和 1.0 mg/kg 可预防内皮素-1 诱发的肺动脉高压, 在用化合物 1 1.0mg/kg 后 5, 10, 15, 30 和 60 分钟的 mPAP 均显著低于内皮素-1 组而接近于生理盐水组的水平; 化合物 1 0.5 mg/kg 仅对 7, 8, 9, 15, 25 和 35 分钟肺动脉压增高有预防作用。提示化合物 1 具有显著的抗内皮素-1 引起的肺动脉高压的作用。

表 2. 化合物 1 对内皮素-1 (ET) 引起肺动脉高压的预防作用

药物 (mg/kg)	n	给药前	给药后不同时间 (min) 的 mPAP (mmHg)				
			5	10	20	30	60
生理盐水组	7	20.6 ± 1.8	20.1 ± 1.6	20.3 ± 1.5	20.4 ± 1.1	20.6 ± 1.7	21.0 ± 2.1
内皮素-1 组	13	21.4 ± 2.6	26.2 ± 3.9**	26.1 ± 4.2**	25.8 ± 4.3**	24.8 ± 3.6**	22.0 ± 2.5
化合物 1 0.5+ET	7	18.0 ± 2.6	20.8 ± 5.3	20.1 ± 4.2	20.1 ± 4.3	19.5 ± 3.3	19.3 ± 2.3
化合物 1 1.0+ET	7	19.1 ± 1.5	20.9 ± 2.4 ^{##}	21.2 ± 2.3 ^{##}	20.6 ± 2.6 ^{##}	19.9 ± 1.7 ^{##}	18.7 ± 1.5 ^{##}

与生理盐水组比较, ** $P<0.01$; 与内皮素-1 组比较, ^{##} $P<0.05$, ^{###} $P<0.01$ 。

如表 3 所示, SD 大鼠经肺动脉先注入 1.5 μ g/kg 内皮素-1, 然后注入化合物 1 0.5 或 1.0 mg/kg, 观察药物对内皮素-1 引起肺动脉高压的治疗作用。化合物 1 0.5 和 1.0 mg/kg 对内皮素-1 诱发的肺动脉高压治疗作用较差。

晶, 得白色结晶状固体 0.8 克、mp 88 - 89℃。元素分析 $C_{13}H_{21}NO_2S$ (%): 理论值 C 61.14, H 8.29, N 5.48, 实验值 C 61.11, H 8.37, N 5.55; MS(m/z) 255 (M^+), 172(B); 1H -NMR($CDCl_3$, ppm) 0.91(d, $J=6.8$ Hz, 6H, 2CH₃), 1.17(s, 6H, 2CH₃), 1.82(m, 1H, CH), 2.47(s, 3H, CH₃), 7.32(d, $J=8.0$, 2H, 2Ar-H), 7.82(d, $J=8.0$, 2H, 2Ar-H')。

实施例 18 N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-3-羟基-2-丁胺—化合物 58 的制备

取 2,3-二甲基-2,3-环氧乙烷 41.8g(0.418mol), 2-丙胺 20.0g(0.33mol)和甲苯 50ml, 置于高压釜中, 于 170℃加热搅拌 48 小时。冷至室温后, 打开釜。用 6N 盐酸溶液 100ml, 分三次提取。合并酸液, 用甲苯适量洗涤, 再以 40% 氢氧化钠碱化至 pH 为 12。有油浮于液面。用乙醚 150ml, 分三次提取。合并醚液, 用无水碳酸钾干燥。过滤, 回收乙醚至干。减压蒸馏, 收集 bp 60-65/10mm Hg 馏分, 得 2-(N-2-甲基乙基)-3-羟基-2,3-二甲基丁胺。盐酸盐 mp 156-158℃(无水乙醇/无水乙醚)。元素分析 $C_9H_{22}ClNO$ (%) 计算值 C 55.23, H 11.33, N 7.16, 实测值 C 55.23, H 11.65, N 6.95; MS(m/z) 160(M^+); 1H -NMR($CDCl_3$, ppm), 1.33(s, 6H, 2CH₃), 1.41(d, 6H, 2CH₃), 1.42(s, 6H, 2CH₃), 3.81(m, 1H, CH)。

实施例 19 N-(1-甲基乙基)-2,3-甲基-2-丁胺·对甲苯磺酸盐的制备
无水对甲苯磺酸: 取含结晶水的对甲苯磺酸, 于 110℃加热熔化, 同时将水蒸出, 加热至无水蒸出为止, 于干燥器中冷却放置备用。

取 0.60g(3.5mmol)无水对甲苯磺酸, 溶于尽量少的无水乙醇, 在搅拌下滴入溶有 0.55g(0.38mmol) N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺的 10mL 无水乙醚溶液, 滴毕, 放置过夜; 然后, 蒸去溶剂, 固体以无水乙醇充分洗涤, 得无色固体 1.07g, mp 119 - 120℃。 1H -NMR(D_2O , ppm): 0.96(d, 6H, 2CH₃), 1.303(s, 6H, 2CH₃), 1.36(d, 6H, 2CH₃), 2.02 - 2.15(m, 1H, CH), 2.401(s, 3H, CH₃), 3.62 - 3.73(m, 1H, CH), 7.38(d, 2H, 2Ar-H), 7.70(d, 2H, 2Ar-H')。

实施例 20 N-(1-甲基乙基)-2,3-甲基-2-丁胺·盐酸盐的制备

称取 N-(1-甲基乙基)-2,3-二甲基-2-丁胺 100.0g, 溶于 200mL 乙醇,

表 3. 化合物 1 对内皮素-1 (ET) 引起肺动脉高压的治疗作用

药物 (mg/kg)	n	给药前	给药后不同时间 (min) 的 mPAP (mmHg)					60
			5	10	20	30		
生理盐水组	7	20.6 ±1.8	20.1 ±1.6	20.3 ±1.5	20.4 ±1.1	20.6 ±1.7	21.0 ±2.1	
内皮素-1 组	13	21.4 ±2.6	26.2 ±3.9**	26.1 ±4.2**	25.8 ±4.3**	24.8 ±3.6**	22.0 ±2.5	
ET+化合物 1 0.5	7	22.4 ±1.4	24.3 ±4.4*	24.3 ±3.8*	25.7 ±4.7*	25.3 ±4.2*	23.4 ±3.4	
ET+化合物 1 1.0	7	22.0 ±2.1	23.4 ±2.7*	22.1 ±2.0	21.7 ±1.5	22.3 ±1.8	22.3 ±1.2	

与生理盐水组比较, *P<0.05, **P<0.01.

以上生物效应实验实施例 1 提示: 经肺动脉注入内皮素-1 可以诱发肺动脉高压, 化合物 1 0.5 和 1.0 mg/kg 对正常肺动脉压无明显影响, 但可预防内皮素-1 诱发的肺动脉高压, 而对内皮素-1 诱发的肺动脉高压治疗作用较差。

生物效应实验实施例 1 的研究方法: SD 大鼠 280-320g, ♂。经 20% 乌拉坦腹腔内注射麻醉, 经右侧颈外静脉插入充盈肝素溶液的微导管达肺动脉, 接压力换能器, 以四道生理记录仪记录大鼠平均肺动脉压 (mPAP), 同时记录心率, 并通过股动脉记录体循环压, 稳定 30 分钟后测定记录基础血流动力学指标。经肺动脉注入化合物 1 0.5 和 1.0 mg/kg, 观察药物对正常肺动脉平均压 (mPAP) 影响; 经肺动脉先注入化合物 1 0.5 或 1.0 mg/kg, 然后注入 1.5 μg/kg 内皮素-1, 观察药物对内皮素-1 引起肺动脉高压的预防作用; 经肺动脉先注入 1.5 μg/kg 内皮素-1, 然后注入化合物 1 0.5 和 1.0 mg/kg, 观察药物对内皮素-1 引起肺动脉高压的治疗作用。

实验方法详见参考文献: 关战军等。慢性缺氧大鼠肺动脉高压和右心肥大与多巴胺含量的关系。中华医学杂志 1990; 70 (10): 582

生物效应实验实施例 2 本发明式 I 代表性化合物 1 对内皮素-1 引起的主动脉收缩作用的影响

如图 1 所示, 在含钙营养液中, 化合物 1 $0.5\sim 100\ \mu\text{mol/L}$ 可部分对抗内皮素-1 的缩血管作用, 化合物 1 $100\ \mu\text{mol/L}$ 的最大舒张率为 $65.4 \pm 14.6\%$ ($n=6$), 其舒血管作用的 $\text{EC}_{50} \pm \text{L}_{95}$ 为 $5.5 \pm 4.0\ \mu\text{mol/L}$, $b \pm \text{S}_b$ 为 0.29 ± 0.05 , $r=0.94$ ($P<0.05$)。在无钙营养液中, 化合物 1 $0.5\sim 100\ \mu\text{mol/L}$ 对抗内皮素-1 缩血管作用的效应较在含钙营养液中明显减弱, 化合物 1 $100\ \mu\text{mol/L}$ 的最大舒张率仅为 $36.4 \pm 11.0\%$ ($n=6$)。提示化合物 1 对抗内皮素-1 缩血管作用与其阻止细胞外钙内流有关。

生物效应实验实施例 2 的研究方法: 将雄性 Wistar 大鼠断头处死, 迅速开胸取出胸主动脉降枝, 置于冷的 (4°C) 血管营养液中, 营养液的组成 (mmol/L): NaCl 117, KCl 5, CaCl_2 1.5, NaH_2PO_4 1.0, NaHCO_3 25, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.2, 葡萄糖 11.5, 用双蒸水配制, pH 7.4。仔细剥去血管周围脂肪组织, 洗去血块, 剪成 3mm 长的血管环, 悬挂于装有 10ml 营养液的浴槽内, 通以 95% O_2 和 5% CO_2 混合气, 血管环一端固定, 另一端连于张力换能器, 通过自动平衡记录仪记录血管的张力变化。静止张力 0.5g, 恒温 37°C 。标本在一定张力下平衡 45min (每 10min 换一次营养液) 后开始给药。先分别在含钙和无钙营养液 (前者组成同上, 后者将组成中的 CaCl_2 换成 $5\ \text{mmol/L}$ EGTA) 中以 $1\ \text{nmol/L}$ 内皮素-1 预收缩主动脉环, 然后观察化合物 1 $0.5\sim 100\ \mu\text{mol/L}$ 的舒血管作用。

实验方法详见参考文献: 何华美, 汪海, 肖文彬. 吡那地尔和硝苯地平对内皮素缩血管作用的影响. 中国药理学通报 1997; 13 (6): 502-505.

生物效应实验实施例 3 本发明式 I 代表性化合物 1 对慢性缺氧所

致肺动脉高压和右心室重构的影响

如表 4 所示, 慢性缺氧可使 SD 大鼠平均肺动脉压 (MPAP) 显著增高, 右心室重量 (RV) 与左心室和室间隔重量之和 (LV+S) 之比显著增大, 与正常组相比, $P < 0.01$ 。表明慢性缺氧可使肺动脉压增高, 右心室发生重构。治疗组大鼠每天缺氧前 30 分钟, 通过灌胃给予化合物 1 0.75mg/kg 或 1.5mg/kg, 可明显抑制低氧所致的 MPAP 升高, 使之维持在正常水平。但化合物 1 对 RV / (LV+S) 无明显影响。

以上生物效应实验实施例 3 提示: 性缺氧可使肺动脉压增高, 右心室发生重构。缺氧前 30 分钟灌胃给予 SD 大鼠化合物 1 0.75mg/kg 或 1.5mg/kg 可明显抑制低氧所致的 MPAP 升高, 但对右心室重构无明显影响。

表 4. 化合物 1 对慢性缺氧引起肺动脉高压的预防作用

药物 (mg/kg)	n	MPAP (mmHg)	RV / (LV+S)
正常组	7	20.29 ± 0.76	0.26 ± 0.06
慢性缺氧组	7	44.29 ± 7.61**	0.39 ± 0.07**
化合物 1 0.75	9	20.24 ± 2.40 ^{##}	0.37 ± 0.07**
化合物 1 1.5	7	20.57 ± 1.90 ^{##}	0.38 ± 0.07**

与正常组比较, ** $P < 0.01$; 与慢性缺氧组比较, ^{##} $P < 0.01$ 。

生物效应实验实施例 3 的研究方法: 雄性 SD 大鼠 30 只, 购于校实验动物中心, 鼠龄 2~3 个月, 体重 200~220g, 分笼饲养, 自由饮水。随机分为 4 组: 正常对照组 7 只; 低氧模型组 7 只; 0.75mg/kg 治疗组 (低氧+化合物 1) 9 只; 1.5mg/kg 治疗组 (低氧+化合物 1) 7 只。治疗组每天缺氧前 30 分钟, 通过灌胃给予化合物 1 0.75mg/kg 或 1.5mg/kg。将低氧各组大鼠放置于常压低氧舱内, 低氧开始时, 先向舱内注入氮气, 降低舱内氧气浓度, 用测氧仪及电磁阀反馈装置, 使舱内氧浓度稳定于 10

$\pm 0.5\%$ ，低氧舱有小孔与外界大气相通，使舱内大气压与外界保持一致。舱内 CO_2 和水蒸气分别用钠石灰及无水氯化钙吸收。进行间断缺氧，每天 6 小时，每周 6 天，第 7 天不缺氧，共 4 周。大鼠肺血流动力学检测：大鼠用 20% 的乌拉坦腹腔内麻醉。以微型导管经颈外静脉插管至肺动脉，采用四道生理记录仪（RM-6200C，成都仪器厂）记录平均肺动脉压（mPAP）及心率。心室重量测定：经以上测定后立剖胸，取出大鼠心脏置于 10% 中性甲醛溶液中固定 1 周，剪去心房组织，分离右心室（RV）和左心室+室间隔（LV+S），用滤纸吸干水分后分别称 RV 和 LV+S 的重量，然后计算 $\text{RV} / (\text{LV} + \text{S})$ 反映右心室重量的变化，以确定有无右心室肥厚。

实验方法详见参考文献：关战军等. 慢性缺氧大鼠肺动脉高压和右心肥大与多巴胺含量的关系. 中华医学杂志 1990; 70 (10): 582.

附图说明：

图 1 为化合物 1 对内皮素-1 引起的大鼠离体主动脉血管的作用

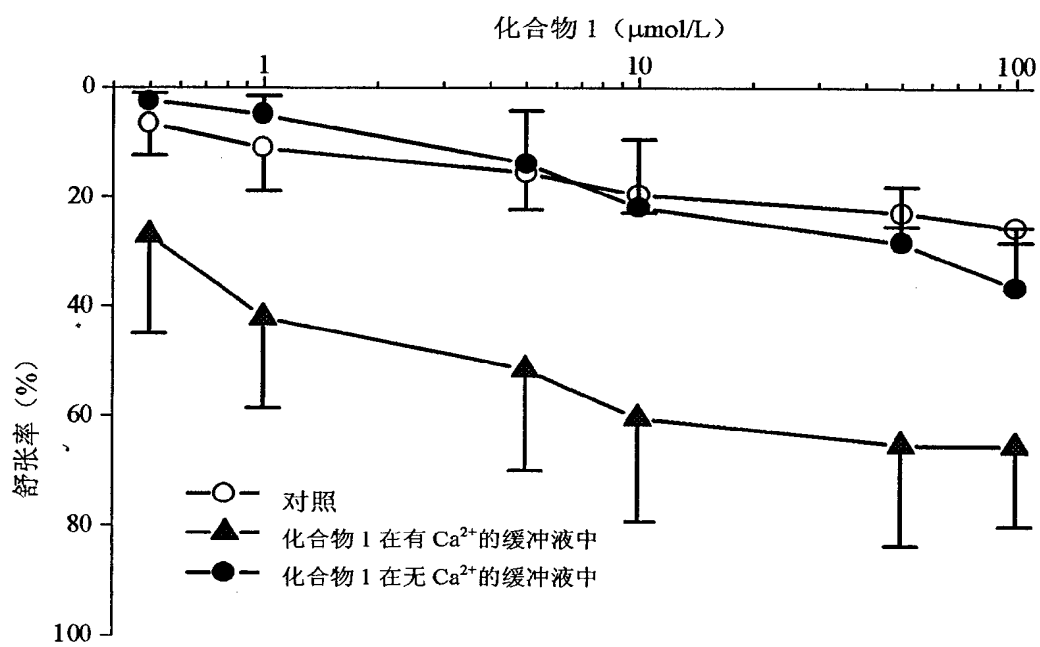


图 1